

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**EVALUACIÓN CLÍNICA Y EXPERIMENTAL DE LOS
ÍNDICES DE SEVERIDAD DE ESTENOSIS VALVULAR
AÓRTICA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Javier Bermejo Thomas

Bajo la dirección del Doctor:

Carlos Sáenz de la Calzada

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2092-7

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN CLÍNICA Y EXPERIMENTAL
DE LOS ÍNDICES DE SEVERIDAD DE
ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA**

JAVIER BERMEJO THOMAS

DIRECTOR DE LA TESIS

DR. CARLOS SÁENZ DE LA CALZADA

MADRID 2002

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**EVALUACIÓN CLÍNICA Y EXPERIMENTAL
DE LOS ÍNDICES DE SEVERIDAD DE
ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA**

MEMORIA

QUE PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

PRESENTA

JAVIER BERMEJO THOMAS

MADRID 2002

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

He seguido en detalle la secuencia de investigaciones del Doctorando y ha demostrado excelente capacidad investigadora y rigor científico. El estudio dirigido por mí en la presente Tesis Doctoral trata aspectos fundamentales del diagnóstico de la estenosis valvular aórtica desde una perspectiva experimental y clínica. Es una sobresaliente pieza de investigación que aporta nueva luz sobre numerosos aspectos de la evaluación de esta enfermedad.

VºBº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI 2.160.181-K

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

DR. D. JOSÉ L. ÁLVAREZ-SALA WALTHER, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMO: Que una vez examinado el Trabajo presentado por **D. JAVIER BERMEJO THOMAS**, titulado: **EVALUACIÓN CLÍNICA Y EXPERIMENTAL DE LOS ÍNDICES DE SEVERIDAD DE ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA**, dirigido por el Prof. D. Carlos Sáenz de la Calzada, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

28 MAYO 2002



El Director del Departamento

DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Fdo.: José L. Álvarez-Sala Walther
Fdo.: _____
(Fecha y firma)

Para Almudena, para Juan y para Jaime

“Everything must be as simple as can be, but not simpler”

ALBERT EINSTEIN

Agradecimientos

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la culminación de esta tesis. En primer lugar, al Dr. Carlos Sáenz de la Calzada, por su amistad, por haber sido el primero en introducirme en la cardiología clínica y por su ayuda en la dirección de este documento.

A todos los miembros del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón quisiera agradecer la formación recibida durante mis años de Residencia. Además, a ellos les debo el haberme inculcado la inquietud y el deseo de profundizar en las bases científicas de la medicina. Al Dr. Miguel Ángel García Fernández, agradecerle su apuesta firme por la investigación clínica y básica, que se ha materializado siempre en una confianza ciega hacia mis trabajos. A él le debo el tiempo y los medios para realizar cuantos trabajos de investigación aquí se recogen. A la Dra. Mar Moreno, quisiera agradecer su colaboración, su profesionalidad, y su compañerismo, sin los cuales el presente trabajo no hubiese sido posible. Ellos, así como el Dr. Fernando Alfonso han cubierto mis obligaciones profesionales durante el tiempo necesario para escribir esta tesis.

Agradecer también a mis compañeros el Dr. Jaime Elízaga y el Dr. Javier Botas quienes me iniciaron en la metodología y el rigor de la investigación clínica. A todos los Médicos Residentes y Becarios que han pasado por el Laboratorio de Ecocardiografía desde 1996 que han contribuido, en mayor o menor medida, con sus deseos de formación. En particular, al Dr. Rodolfo Odreman por su interés por la investigación en cardiología, su excelente disposición y, su colaboración en la recogida de datos. A la Dra. Raquel Yotti, por su ayuda infatigable, por las horas dedicadas a discutir los resultados, y por haber apremiado para culminar esta tesis.

A todo el personal pasado y presente del Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, a las enfermeras D^ª. Mercedes Díaz Sardina, D^ª. Encarnación Alberruche y a los técnicos D. Pablo Puerta, D^ª. Sonia Mora, D. Santiago Fernández-Gallo, D. Pedro Sánchez-Rey, D^ª. Aurora del Barrio y D^ª. Yolanda Benito agradecer su excelente disposición y colaboración en los trabajos de investigación

del Laboratorio. En particular a D^a. Carmen Allúe quisiera agradecer su dedicación desinteresada en los trabajos clínicos y experimentales en los que nos asiste sin límites de esfuerzo ni horario. A D. José Manuel Huesca quisiera agradecer su ayuda en las cada vez más complicadas labores “logísticas” de la investigación médica.

Al Dr. Carlos Antoranz quisiera agradecer su apoyo y su imponderable ayuda para entender las bases matemáticas y físicas de los principios hidráulicos aquí expuestos. Al Dr. José Luis Rojo su desinteresada colaboración en todos los proyectos de análisis de dinámica de fluidos, y su colaboración en las labores de programación.

Quisiera agradecer a la Dra. Catherine M. Otto sus sugerencias sobre el análisis de los datos de varios de los sub-estudios de la tesis así como su generosidad que hizo posible nuestra contribución en el trabajo experimental de los datos de sus animales. Al Dr. Ian Burwash sus sugerencias sobre los manuscritos.

Agradecer a todos los pacientes del Área 1 de Salud de la Comunidad de Madrid su altruista disposición a participar en estudios clínicos. Gracias a ellos, la investigación clínica no remunerada constituye una de las actividades más dignas y gratificantes de la práctica médica. Agradecer también a los revisores anónimos de las revistas científicas que han evaluado nuestros artículos sus críticas constructivas que, sin duda, han contribuido a mejorar la calidad de los trabajos.

Las correcciones críticas de esta tesis corrieron a cargo de los Dres. Carlos Sáenz de la Calzada, Carlos Antoranz, Raquel Yotti y Almudena Fernández. Gracias a los cuatro por haberme ayudado a producir al final un documento legible.

Al Dr. Julio Pérez agradecer su amistad, su orientación y su apoyo en los momentos difíciles.

Al Dr. Leonardo Fernández Troyano, su asistencia en la recopilación de la iconografía sobre Leonardo Da Vinci.

Por último, a D^a. Pachi Gómez-Moreno agradecer, además de su fabulosa ayuda en el seguimiento clínico de los pacientes, su profesionalidad, su calor, y su preciosa amistad. A ella también va dedicado este trabajo.

ABREVIATURAS

A :	área de sección transversal de una estructura tubular
ABC :	área bajo la curva de área valvular instantánea – tiempo normalizado de eyección
$AoAsc$:	raíz de la aorta ascendente
A_{TSVI} :	área del tracto de salida del ventrículo izquierdo
AVA :	área valvular aórtica
$AVAr$:	área valvular aórtica relativa al tracto de salida del ventrículo izquierdo; representa la proporción del tracto de salida que ocupa el orificio valvular aórtico y se expresa en tanto por uno
C :	coeficiente empírico en la fórmula de Gorlin
Cc :	coeficiente de contracción orificial
Cd :	coeficiente de descarga
Cv :	coeficiente de velocidad
F :	fuerza
$\%FAC$:	fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo
g :	constante gravitatoria
$IPTVI$:	índice de pérdida de trabajo latido del ventrículo izquierdo
ITV_{Ao} :	integral tiempo-velocidad del espectrograma de Doppler continuo obtenido a través de la válvula aórtica
ITV_{TSVI} :	integral tiempo-velocidad del espectrograma de Doppler pulsado obtenido en el tracto de salida del ventrículo izquierdo
J :	constante geométrica anatómica que define la aceleración convectiva entre el ventrículo izquierdo y la válvula aórtica
L :	longitud
P :	presión
ΔP :	gradiente (diferencia) de presión transvalvular aórtica
$\overline{\Delta P}$:	gradiente (diferencia) medio de presión transvalvular aórtico
$\overline{\Delta P}_{\Delta P > 0}$:	gradiente (diferencia) medio de presión transvalvular aórtico, medido para el periodo de tiempo de la eyección en el que la diferencia de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta ascendente es positiva
PSE :	periodo sistólico de eyección expresado en segundos

Q :	flujo volumétrico instantáneo transvalvular aórtico
\overline{Q} :	flujo volumétrico medio transvalvular aórtico
$\overline{Q}_{\Delta P > 0}$:	flujo volumétrico medio transvalvular aórtico, obtenido para el periodo de tiempo en el que la diferencia de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta ascendente es positiva
R :	coeficiente de correlación de Pearson
RVA :	resistencia valvular aórtica
ρ :	densidad de la sangre
ρ^2 :	coeficiente de correlación ordinal de Spearman
s :	espacio
S :	superficie
St :	número de Strouhal que expresa la relación entre las fuerzas convectivas e inerciales responsables de las diferencias de presión transvalvular
T :	tiempo de eyección expresado en segundos
t_R :	tiempo a la inversión del gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta
τ :	tiempo normalizado de eyección obtenido dividiendo el tiempo de eyección por el periodo sistólico de eyección
τ_{pico} :	tiempo al área valvular máxima expresado normalizado por el periodo sistólico de eyección
v :	velocidad de la sangre
$v_{Ao\ max}$:	velocidad máxima transvalvular aórtica
$v_{TSVI\ max}$:	velocidad máxima máxima en el tracto de salida del ventrículo izquierdo
V_{AVAr} :	velocidad de cambio en el área valvular efectiva, obtenido como la primera derivada de la curva de área valvular instantánea – tiempo normalizado de eyección
V_{cf} :	velocidad de acortamiento circunferencial de fibra del ventrículo izquierdo
$V_{1..2(\tau)}$:	velocidad instantánea en el tracto de salida del ventrículo izquierdo o en la válvula aórtica
VL :	volumen latido
Vol :	volumen
W :	trabajo ventricular izquierdo

RESUMEN

Durante varias décadas el gradiente de presión y el área valvular han demostrado ser de gran utilidad para guiar el tratamiento de los pacientes con estenosis aórtica. Sin embargo, existe abundante evidencia experimental que demuestra que el método de Gorlin utilizado para el cálculo del área valvular mediante cateterismo cardiaco puede ser inadecuado si existe bajo gasto cardiaco. Por ello, se han desarrollado índices alternativos como la resistencia valvular y el índice de pérdida de trabajo ventricular cuyo papel definitivo en la práctica clínica aún no ha sido establecido. Además, la llegada de la ecocardiografía-Doppler ha permitido calcular los índices de estenosis aórtica forma no invasiva. Se desconoce si los problemas de dependencia de flujo también afectan al área valvular obtenida con este método.

La presente tesis tiene por objeto evaluar el valor y las limitaciones de los distintos índices hemodinámicos de estenosis aórtica. Para ello se ha utilizado un abordaje matemático, experimental y clínico.

El análisis de datos instantáneos de presión y flujo transvalvular obtenidos en un modelo animal de estenosis aórtica confirmó las bases físicas y matemáticas que definen el área valvular como índice de estenosis aórtica. La resistencia valvular aórtica demostró ser matemáticamente errónea e incompatible con los fenómenos hemodinámicos que se observan *in vivo*. Además, este análisis experimental evidenció una fuente de error no conocida en la fórmula de Gorlin debida a inversión del gradiente de presión durante el final de la eyección ventricular.

Mediante la realización de un protocolo de estrés con dobutamina, se demostró que el área valvular obtenida mediante la ecuación de continuidad se modifica con el flujo en pacientes no seleccionados con estenosis aórtica relevante. La dependencia del flujo fue más acusada en los pacientes con bajo flujo en situación basal y con válvulas degenerativas-calcificadas. Además, mediante un algoritmo original de postprocesado de espectrogramas Doppler, se analizaron los mecanismos responsables de esta dependencia del flujo. Así, se observó que la estenosis aórtica no sólo se caracteriza por una

disminución del orificio máximo de la válvula, sino que toda la cinética de apertura y cierre valvular durante la eyección está alterada por la enfermedad. Las válvulas aórticas enfermas permanecen más tiempo abriéndose durante cada ciclo cardiaco y se cierran más tarde. Este patrón de cinética valvular también se ve modificada por la estimulación inotrópica.

Además de los aspectos técnicos, la evaluación de los tests diagnósticos exige conocer su eficacia clínica en términos de correlación con el estado sintomático y predicción del pronóstico. Con ese propósito se estudiaron prospectiva y retrospectivamente más de 300 pacientes con estenosis aórtica. Los índices de severidad no corregidos por el flujo demostraron ser superiores al área y la resistencia valvular en términos de eficacia clínica. El índice de pérdida de trabajo ventricular demostró la mejor correlación con el estado sintomático a la inclusión así como con la probabilidad de requerir reemplazo valvular o sufrir muerte de causa cardiovascular durante el seguimiento.

En conclusión, el área valvular aórtica es el índice que mejor define la severidad de una estenosis aórtica. Sin embargo, los índices más sencillos como el índice de pérdida de trabajo ventricular proporcionan mayor información pronóstica. Ambas medidas de severidad debieran utilizarse de forma complementaria en la valoración clínica de los pacientes con estenosis valvular aórtica.

ÍNDICE ABREVIADO

1. <i>Introducción</i>	23
2. <i>Objetivos</i>	89
3. <i>Material y métodos</i>	91
4. <i>Resultados</i>	121
5. <i>Discusión</i>	151
6. <i>Conclusiones</i>	221
7. <i>Bibliografía</i>	223

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	23
1.1. La estenosis valvular aórtica: una epidemia de prevalencia creciente	23
1.1.1. Anatomía y fisiología de la válvula aórtica: antecedentes históricos	24
1.1.2. La estenosis valvular aórtica: el conocimiento de la enfermedad.....	30
1.1.3. Aspectos epidemiológicos de la estenosis valvular aórtica	34
1.2. Los índices de severidad de estenosis aórtica.....	41
1.2.1. Antecedentes.....	41
1.2.2. El gradiente de presión transvalvular sistólico	41
1.2.3. Gradiente transvalvular sistólico obtenido mediante ecocardiografía-Doppler.....	48
1.2.4. El área valvular aórtica. La fórmula de Gorlin	54
1.2.5. Cálculo del área valvular aórtica mediante ecocardiografía-Doppler.....	58
1.2.6. Medida directa del orificio valvular anatómico mediante técnicas de imagen..	65
1.2.7. La resistencia valvular aórtica como índice de severidad.....	68
1.2.8. El índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo	72
1.2.9. Otros índices de severidad basados en ecocardiografía-Doppler	76
1.2.10. Nuevos índices hemodinámicos de estenosis aórtica: el modelo circulatorio global.....	78
1.3. ¿Cómo se evalúan las pruebas diagnósticas?.....	81
1.4. ¿Cuál es el mejor índice de severidad de estenosis aórtica?.....	84
1.5. Problemas con los índices de severidad.....	86
2. Objetivos.....	89
3. Material y métodos	91

3.1.	Poblaciones de estudio.....	91
3.1.1.	Grupos de pacientes	93
3.1.2.	Grupo control para el análisis de dinámica de fluidos	97
3.1.3.	Animales de experimentación	97
3.2.	Recogida de datos clínicos y exámenes de ecocardiografía-Doppler	99
3.2.1.	Cohorte prospectiva (grupos 0-III). Estudio basal	99
3.2.2.	Cohorte prospectiva (grupos 0-III). Protocolo de dobutamina	100
3.2.3.	Cohorte retrospectiva (grupos IV y V)	101
3.2.4.	Seguimiento clínico y definición de los objetivos de seguimiento	102
3.3.	Cuantificación y postprocesado de los ecocardiogramas	104
3.3.1.	Análisis de los ecocardiogramas	104
3.3.2.	Postprocesado digital de los espectrogramas para el estudio de la dinámica de fluidos de la válvula aórtica	106
3.4.	Protocolo en animales de experimentación	107
3.4.1.	Procedimiento quirúrgico experimental	108
3.4.2.	Estudios hemodinámicos experimentales	109
3.5.	Análisis de los datos hemodinámicos	110
3.5.1.	Análisis de dinámica de fluidos.	110
3.5.2.	Comparación de los análisis de dinámica de fluidos con los estudios previos	112
3.5.3.	Análisis de las señales de los animales de experimentación	113
3.6.	Análisis estadístico.....	115
4.	Resultados	121
4.1.	Correlación entre los índices hemodinámicos.....	121
4.2.	Reproducibilidad de los índices hemodinámicos	123
4.3.	Efectos de la dobutamina	125
4.3.1.	Respuesta clínica.....	125
4.3.2.	Efectos hemodinámicos	126
4.3.3.	Efectos sobre los índices de estenosis aórtica	127
4.4.	Factores relacionados con el aumento de área valvular.....	130

4.5.	Análisis de la dinámica de fluidos.....	131
4.5.1.	Dinámica de fluidos en pacientes y controles.....	131
4.5.2.	Cambios inducidos por la dobutamina en la dinámica de fluidos	132
4.5.3.	Implicaciones clínicas de los patrones de dinámica de fluidos	133
4.6.	Resultados del estudio experimental	134
4.6.1.	Relación $\Delta P-Q$ y componentes del ΔP	134
4.6.2.	Inversión del ΔP durante la eyección y sus efectos en la estimación de $\overline{\Delta P}$ y \overline{Q}	135
4.6.3.	Área valvular calculada mediante ajuste de los datos instantáneos.....	137
4.7.	Análisis de la eficacia clínica de los índices de estenosis aórtica	139
4.7.1.	Seguimiento clínico de la población.....	139
4.7.2.	Correlación con el estado sintomático	143
4.7.3.	Predicción de padecer una estenosis aórtica crítica (eventos a corto plazo)....	144
4.7.4.	Predicción de eventos a largo plazo.....	146
4.7.5.	Análisis de los pacientes con disfunción ventricular izquierda	148
5.	<i>Discusión</i>.....	151
5.1.	Dependencia del flujo de los índices de estenosis aórtica.....	153
5.1.1.	El problema	153
5.1.2.	Respuesta al ejercicio de la fórmula de Gorlin	154
5.1.3.	Dependencia del flujo del área valvular obtenida mediante ecocardiografía-Doppler	158
5.1.4.	Dependencia del flujo de otros índices	166
5.1.5.	Implicaciones clínicas de la dependencia del flujo.....	170
5.2.	Dinámica de fluidos producida por la válvula aórtica.....	178
5.2.1.	Dinámica de fluidos producida por la válvula aórtica normal.....	178
5.2.2.	Dinámica de fluidos producida por la válvula aórtica estenótica	184
5.2.3.	Implicaciones clínicas del análisis de dinámica de fluidos.....	187
5.3.	Validación experimental de los supuestos hidrodinámicos	190
5.3.1.	¿Cómo se define mejor la relación $\Delta P-Q$?	191
5.3.2.	Inversión del gradiente de presión durante la eyección.....	194

5.4.	Eficacia clínica de los índices de estenosis aórtica	200
5.4.1.	Resultados de reproducibilidad	201
5.4.2.	Correlación con el estado sintomático	202
5.4.3.	Índices de severidad y pronóstico	205
5.5.	Limitaciones	211
5.5.1.	Limitaciones de la ecocardiografía-Doppler	211
5.5.2.	Limitaciones del estudio clínico de dinámica de fluidos	212
5.5.3.	Limitaciones del estudio experimental en animales.....	213
5.5.4.	Limitaciones del estudio de eficacia clínica.....	214
5.6.	Otras implicaciones clínicas y líneas futuras.....	216
5.6.1.	Selección del momento del reemplazo valvular.....	216
5.6.2.	Evaluación de las medidas destinadas a frenar la progresión	218
6.	<i>Conclusiones</i>.....	221
7.	<i>Bibliografía</i>	223

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA: UNA ENDEMIAS DE PREVALENCIA CRECIENTE

La estenosis valvular aórtica es la valvulopatía más comunmente diagnosticada en los países occidentales y constituye la indicación más frecuente de cirugía valvular. Esto es la consecuencia de cambios recientes en aspectos epidemiológicos relativos a la etiología y prevalencia de la enfermedad, de avances en los métodos utilizados para su diagnóstico, y de la ausencia de tratamientos capaces de disminuir su incidencia o frenar su progresión. Pero además, se espera un progresivo aumento de la incidencia y prevalencia de estenosis valvular aórtica en nuestro medio durante las próximas décadas. Este panorama aparentemente desalentador se ve contrarrestado por los extraordinarios resultados que se obtienen de la aplicación de los conocimientos médicos y quirúrgicos de la enfermedad. De hecho, los pacientes sometidos a un tratamiento quirúrgico en el momento oportuno tienen una esperanza de vida casi superponible a la de la población general de su misma edad. En ausencia de disfunción ventricular izquierda, puede esperarse una mortalidad peri-operatoria del 2 al 3% y una supervivencia ajustada para la edad del paciente del 85% a los 10 años.^{1,2} Así, no es de extrañar que se haya llegado a calificar el tratamiento actual de la estenosis valvular aórtica como uno de los mayores avances de la medicina cardiovascular de las últimas décadas.³

Los buenos resultados de la terapéutica actual de la estenosis aórtica son fruto de un progresivo conocimiento de la fisiopatología, etiología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento quirúrgico de esta valvulopatía. A continuación se resumen los antecedentes históricos relativos a estos aspectos. Posteriormente, se analizan los cambios en las tendencias epidemiológicas relativos a la prevalencia y etiología de la enfermedad.

1.1.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA VÁLVULA AÓRTICA: ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Estudios clásicos

La fisiología cardiovascular es objeto de estudio desde el pensamiento egipcio antiguo. En uno de los papiros de la época clásica, el corazón se describe como el componente central de un sistema de vasos que suministran flujo sanguíneo a varios sistemas del cuerpo.⁴ Los filósofos griegos presocráticos y Aristóteles establecieron modelos circulatorios primitivos que fueron después recogidos por los árabes y por Galeno. Hipócrates describió el corazón, los ventrículos y los grandes vasos, si bien lo hizo con poco detalle y sin alusión a alteraciones patológicas.⁵ Además, Hipócrates demostró que la válvula aórtica sólo abre en una dirección al confirmar que no se produce flujo retrógrado cuando se vierte agua en la aorta distal a la válvula. Por su forma, a la válvula aórtica se llamó válvula sigmoidea.⁶ Aristóteles estableció la relación de los grandes vasos con las referencias anatómicas intratorácicas, pero no hizo distinción entre válvulas y arterias ni describió las válvulas semilunares.⁷

El modelo circulatorio de Galeno tuvo especial influencia en los pensadores renacentistas hasta su cuestionamiento por Miguel Servet en 1553 y su refutamiento definitivo por William Harvey en 1628. Claudio Galeno, nacido en Pérgamis, Mysia (actual Turquía) en el año 129 D.C., fue el primero en sentar las bases del pensamiento anatómico y fisiológico. Galeno prestó especial énfasis al hígado, órgano fuente y origen del árbol vascular. El movimiento de la sangre se explica por la teoría del flujo y el reflujo, conforme a la secuencia siguiente: 1) la diástole del ventrículo derecho se inicia por la contracción activa de los músculos papilares que abren la válvula tricúspide así como por la dilatación activa de la cavidad que crea el vacío; 2) la sangre entra en el ventrículo por la contracción activa del apéndice auricular derecho y por el retroceso elástico de las paredes del ventrículo previamente dilatado; 3) simultáneamente a la relajación del ventrículo derecho se produce la sístole ventricular izquierda; 4) la sístole ventricular derecha sigue a la diástole y la sangre es forzada en tres direcciones: una porción es retornada a la aurícula derecha, otra porción saldrá a través de la válvula pulmonar para la nutrición del árbol pulmonar, y, por último, una tercera fracción de la sangre es forzada a

través de poros interventriculares al ventrículo izquierdo; 5) el paso de la sangre a través del septo interventricular está facilitado por la dilatación activa del ventrículo izquierdo que genera un vacío y por la pérdida de viscosidad de la sangre debido a su calentamiento friccional. El septo interventricular funciona así como un filtro destinado a eliminar las impurezas que se quedarán en el ventrículo derecho y la sangre purificada pasa a constituir el fluido vital del ventrículo izquierdo. El ventrículo derecho tiene pues una doble salida, hacia el ventrículo izquierdo y hacia el árbol pulmonar. El hígado es el encargado de

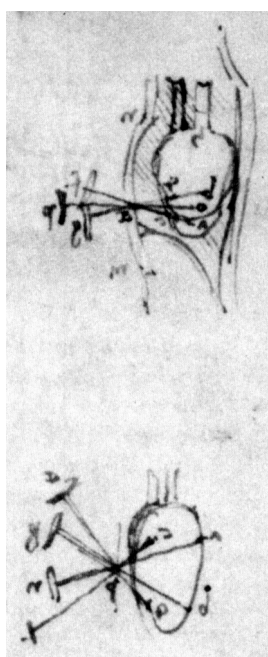


Figura 1.1 Leonardo da Vinci. Experimento sobre el latido cardíaco basado en el movimiento de un estilete.⁹

compensar las pérdidas; 6) la diástole del ventrículo izquierdo tiene lugar simultáneamente a la sístole ventricular derecha, de forma que recibe una doble contribución, a través del septo y a través de la aurícula izquierda; 7) durante la sístole ventricular izquierda, la sangre discurre en dos direcciones, una parte retornando a la aurícula y las venas pulmonares a través de la válvula mitral incompetente, y otra es expulsada a través de la aorta. El flujo y reflujo de la sangre en el ventrículo izquierdo ocasiona un progresivo calentamiento de la sangre, mayor que en el lado derecho debido a su mayor potencia y grosor; 8) el calor evapora parte de la sangre y la convierte en gas que es transportado con la sangre en sístole a los pulmones a través de las venas pulmonares para escapar a través de los bronquios. Este es el modelo galénico de la fisiología circulatoria que imperaría en occidente durante más de 13 siglos.⁸

Ali Husain Gilani, médico árabe nacido en 948 y precursor de Avicena, estableció acertadamente en 11 el número total de velos valvulares presentes en el corazón y describió como la raíz aórtica surge del tracto de salida del ventrículo izquierdo. También describió la morfología en letra “sigma” de la válvula aórtica en posición abierta y la forma de triángulo cuando está cerrada.¹⁰ Abul Sahl Masihi (1027) proporcionó más detalles sobre la fisiología aórtica. Describió la forma en la cual se abren las cúspides aórticas para permitir el flujo unidireccional, de forma que el aire especial (sangre oxigenada) es expulsado hacia la aorta para después ser distribuido por todo el organismo. Otros dos médicos árabes, Ibn al-Nafis (1210), y Ibn al-Quff (1233) describieron con todo detalle la circulación pulmonar y explicaron las conexiones capilares entre las arterias y las venas pulmonares. Al-Quff también demostró

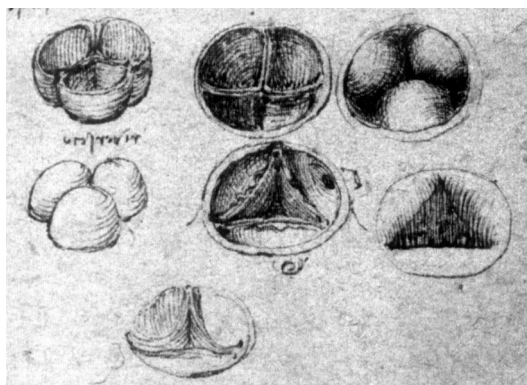


Figura 1.2 Leonardo da Vinci. Estudio morfológico de las válvulas semilunares.⁹

la fisiología unidireccional de las válvulas cardíacas y de las venas.¹¹

Mondino de Luzzi (1270 – 1326) describió con detalle el funcionamiento de las válvulas cardíacas, pero permaneció fiel a la fisiología galénica imperante durante toda la edad media.

Leonardo da Vinci y el pensamiento moderno

Hasta hace pocos años no se ha reconocido el verdadero valor de los aportes de Leonardo a la fisiología circulatoria, en general, y al conocimiento de la estructura y función de las válvulas cardíacas semilunares, en particular.¹²⁻¹⁴ Leonardo además de un soberbio pintor y escultor, fue también un genial arquitecto, un ingeniero mecánico e hidráulico excepcional, así como el verdadero fundador de la anatomía funcional. Su legado incluye aproximadamente doscientas láminas anatómicas anotadas, la mayoría de las cuales se encuentran en la actualidad en la colección privada de la Reina de Inglaterra.¹⁵ Los hallazgos de Leonardo en materia de anatomía transcurrieron en dos periodos. Sus trabajos iniciales tuvieron lugar entre 1487 y 1493, fundamentalmente en Florencia y en Milán.⁹ En ellos, su materia de interés se centró especialmente en la estructura del cráneo y del ojo. Sus trabajos más tardíos se llevaron a cabo entre 1506 hasta su muerte en Francia en 1519,¹⁶ y durante este periodo se dedicó al estudio de otros órganos, específicamente a relacionar la mecánica física con la fisiología humana. Su base de arquitecto-ingeniero introdujo una nueva perspectiva funcional al estudio del cuerpo humano, el cual llegó a describir como “*un edificio gobernado por las leyes de la mecánica*”.¹²

De entre todos los órganos, el corazón y el flujo de la sangre le fascinaron de forma especial. Aún sujeto al dogma galénico, Leonardo hizo numerosos descubrimientos que le colocaron a un paso del reconocimiento de la verdadera vía de la circulación. Describió el corazón como “*un músculo vivo, nutrido por una arteria y una vena como cualquier otro músculo*”, dotado de un “*poder pre-eminente sobre los demás músculos*” y que “*se mueve a sí mismo y no para jamás*”.⁹ Además de estudiar en profundidad numerosos órganos de

animales (particularmente el corazón del novillo), participó personalmente en numerosos estudios de disección de cadáveres. Cada una de sus láminas se acompaña de notas y dibujos realizados en pluma. Describió la estructura del corazón como formada no sólo del ventrículo izquierdo y derecho, sino también por las aurículas (*atria*) y acuñó el término de *orejuelas* para describir los apéndices auriculares. Sus dibujos, además, muestran el saco pericárdico, el endocardio, la forma y la estructura de las válvulas atrio-ventriculares y de la banda moderadora del ventrículo derecho. Mediante el estudio del movimiento de un estilete (utilizado para el sacrificio de los cerdos mediante

punción cardiaca a través del tórax,

según la forma tradicional de la Toscana), Leonardo dedujo las características principales del pulso arterial y de la secuencia temporal del ciclo cardiaco (Figura 1.1).

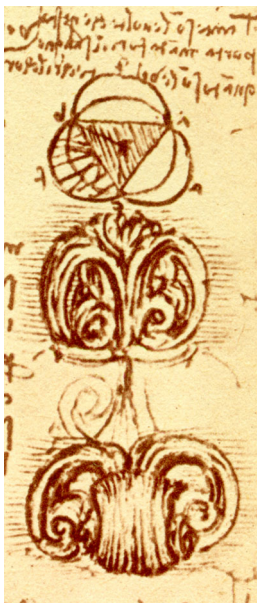


Figura 1.4 Leonardo da Vinci. Esquema sobre la generación de los vórtices en los senos.⁹ Reproducido de.¹⁷



Figura 1.3 Leonardo da Vinci. Diagrama del tracto de salida del VI ("vestíbulo aórtico"), válvula aórtica y aorta ascendente, con representación de la vorticidad del chorro aórtico. Obsérvese la banda moderadora del VI, presente en el corazón bovino.⁹ Reproducido de.¹⁷

Uno de los motivos anatómicos y fisiológicos que mayor interés levantaron en Leonardo fue el estudio de la anatomía (Figura 1.2) y función de la válvula aórtica, el significado de los senos de Valsalva y el perfil del flujo cuando entra en la aorta torácica. En el curso de estos estudios, no sólo realizó la primera descripción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (Figura 1.3), del mecanismo del cierre valvular aórtico, de las características de vorticidad de la eyección aórtica (Figura 1.3 y Figura 1.4), sino que además, por increíble que parezca, ofreció detalles sobre la construcción de un duplicador artificial del flujo

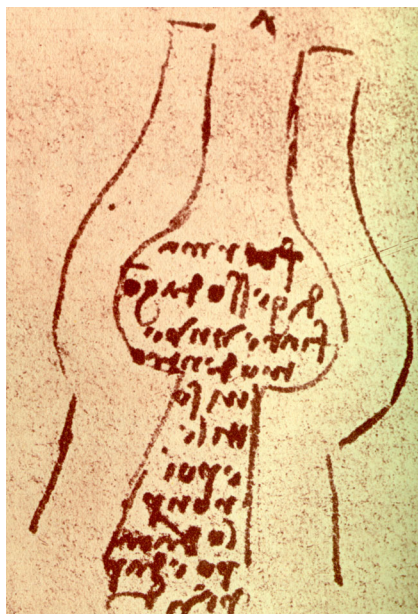


Figura 1.5 Leonardo da Vinci. Esquema de un molde para la construcción de un símil de raíz aórtica en vidrio.⁹ Reproducido de.¹⁷

destinado al estudio de una válvula protésica (Figura 1.5 y Figura 1.6). Por su valor único en la historia de la anatomía funcional, a continuación se resumen brevemente estos hallazgos.

Para Leonardo, la válvula aórtica y sus senos proceden morfológicamente de las paredes vasculares, no parten del corazón en sí. La naturaleza mucho más “gruesa y dura” de la materia cardiaca implicaría que, de estar las válvulas constituidas por ella, se impondría mucha mayor resistencia al flujo, se obstruiría la eyección, y al poco tiempo las válvulas se destruirían. El tracto de salida del ventrículo izquierdo (el “*vestíbulo aórtico*”, para Leonardo), este sí de origen muscular y cardiaco, tendría una función de esfínter al asistir a la válvula aórtica en evitar la

regurgitación de la sangre durante la diástole (Figura 1.3). Recordemos que, conforme al modelo galénico imperante en Leonardo, la diástole es un proceso activo de succión que podría llevar al colapso de la válvula.

La dinámica de fluidos de la eyección ventricular fue estudiada por Leonardo en gran detalle, y a ella dedica 7 láminas con profusión de ilustraciones y texto. Mediante el estudio de la salida del agua en tuberías, Leonardo analizó el efecto de la configuración del orificio de salida de un fluido sobre la distribución de los chorros. Así, la disposición triangular del orificio aórtico dirigiría la eyección sanguínea hacia los senos y generaría vórtices circulares a ése nivel (Figura 1.4). Los vórtices tendrían por objeto, 1) conseguir una aproximación progresiva al cierre valvular, 2) evitar que las sigmoideas se colapsasen y arrugasen, y 3) generar fricción para el calentamiento y la “*sutilización*” de la sangre. La dinámica valvular tendría lugar por el reflejo y la circunvolución de estos vórtices generando “*un cierre perfecto*”. La válvula así, “*es abierta por el movimiento incidente y se cierra por el movimiento reflejado*”.

Leonardo adquirió parte de estos conocimientos observando el comportamiento del fluido en un modelo artificial de duplicador de flujo realizado en vidrio (Figura 1.5 y Figura 1.6). Describe con gran detalle como construir un molde de vidrio de la raíz aórtica



Figura 1.6 Leonardo da Vinci. Esquema de modelo de vidrio de raíz y válvula aórtica para el estudio de los vórtices que se generan a la eyección.⁹ Reproducido de.¹⁷

en el cual habría de colocarse un explante de válvula de cadáver y estudiar el comportamiento de los fluidos, utilizando pequeños trozos de pergamino para visualizar su movimiento. A pesar de que no existe constancia expresa de la construcción, no se concibió un estudio *in vitro* de la fisiología valvular hasta 400 años más tarde.

Versalio (1514-1564) dedicó gran parte de uno de los libros de su *De Humani Corporis Fabrica Libri Septem* a la descripción del corazón. Si bien la descripción del órgano es cuidadosa, persiste fiel a los errores de Galeno en cuanto a su función. Berengario da Carpi, contemporáneo de Versalio publicó una detallada descripción de las válvulas cardíacas en 1592.¹⁰

Las contribuciones de Servet y Harvey supusieron la rotura definitiva con el galenismo y el establecimiento del modelo circulatorio tal y como lo conocemos en nuestros días. No obstante, el conocimiento de la fisiología de la válvula aórtica proporcionado por Leonardo sigue en gran parte vigente. No fue hasta cuatrocientos años más tarde que Henderson y Johnson volvieron a interesarse por la mecánica valvular aórtica. Estos autores demostraron en 1912 que el cierre de la válvula sometida a un flujo

pulsátil no es un evento súbito desencadenado sólo por una rápida caída de la presión intraventricular, sino un proceso gradual que tiene lugar durante la deceleración del flujo, en el que las sigmoideas se mueven progresivamente hacia el cierre.^{18,19} A partir de los años 60, múltiples trabajos corroborarían estas observaciones (véase sección 5.2.1, página 178).

1.1.2. LA ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA: EL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Primeras descripciones de la enfermedad

El concepto de “osificación” de la válvula aórtica aparece por primera vez en el trabajo de Fabrizio Bartoletti sobre correlaciones clínico-patológicas titulado *Methodus in Dyspnoeam* (aprox. 1630). Años más tarde, Lazare Riviere (Riverius) de Montpellier, en su *Opera Medica Universa*, (Frankfurt en 1674) menciona la existencia de una estenosis valvular aórtica, sin que se precise su origen.²⁰ Theophile Bonet (Bonetus) fue un brillante patólogo parisino que obtuvo importante renombre por sus observaciones y correlaciones post-mortem que se recogen en su libro *Sepulchretum sive Anatomia Practica ex Cadaveribus Morbo de Natio*. En esta obra Bonetus escribe:²¹

“...Un sastre parisino, joven todavía, salió de su casa después de cenar y no había andado más de 40 pasos cuando de pronto cayó al suelo y expiró. Su cuerpo fue abierto y no se encontró enfermedad alguna excepto que las tres cúspides semilunares adyacentes a la aorta se encontraban osificadas”.

Este término, “osificadas”, será el mismo que empleará Morgagni al describir el hallazgo ocasional de una válvula calcificada en *De Sedibus* publicado en 1761. En 1785, Joshua Brackett relata los hallazgos de la autopsia de su cuñado, el General William Whipple, uno de los firmantes de la declaración de independencia de los E.E.U.U, quien sufría de palpitations, disnea de esfuerzo, síncope recurrentes y ortopnea.²²

“Su cuerpo se abrió y se encontró que la osificación había tenido lugar en el corazón; la válvula estaba unida a su aorta y sólo una pequeña apertura, del tamaño de una aguja de tejer, permanecía abierta, a través de la cual toda la sangre fluía en la circulación, y cuando cualquier nuevo movimiento le daba impulso, producía las palpitations y los síncope que padecía”.

John R. Farre publicó un texto breve sobre varias malformaciones congénitas del corazón en 1814. En él, describe la existencia de estenosis aórtica (*ostium aortae*) en un caso de muerte súbita en una mujer joven embarazada cuya necropsia reveló una válvula aórtica bicúspide severamente calcificada. Aunque la válvula bicúspide está bien descrita, no se hace mención acerca de su posible origen congénito.²³

La estenosis valvular aórtica en presencia de una válvula congénitamente bicúspide fue primeramente descrita con claridad por Thomas Peacock en 1858. Este autor aventuró la opinión de que la válvula aórtica bicúspide era la lesión congénita original y que era muy susceptible de inflamarse y calcificarse. Asimismo, Peacock describió la frecuente asociación entre la válvula bicúspide y la coartación de aorta.²⁴

El conocimiento de la semiología de la estenosis aórtica

Dominic Corrigan (nacido en Dublin, en 1802) es ampliamente reconocido por su trabajo en el que describió las manifestaciones clínicas características de la insuficiencia aórtica.²⁵ Pero además, en otro artículo determinó el pulso “pequeño y contraído” de la estenosis aórtica en oposición al pulso colapsante característico de la regurgitación valvular.²⁶

En 1761 Auenbrugger introdujo la percusión torácica para el estudio de las enfermedades cardíacas, técnica que sería posteriormente extendida por Corvisart al inicio del siglo XIX.⁸ Corvisart fue el primero en describir el frémito sistólico (“*thrill*”) en la base del corazón característico de la estenosis aórtica.²⁷ En 1819 Laennec inventó el estetoscopio, pero no existen alusiones directas a su utilización en la valvulopatía aórtica hasta muchos años más tarde. En 1846 Stokes recogió 7 casos de un síndrome caracterizado por “la combinación de un pulso singularmente lento, tendencia al síncope y enfermedad de la válvula aórtica”.²⁸ En 1862, Austin Flint publicó su trabajo clásico sobre auscultación cardíaca.²⁹ El mérito de este trabajo fue no sólo el de clasificar y describir los soplos cardíacos, sino, aún más importante, el de poner en relación las alteraciones valvulares con los hallazgos auscultatorios. Además, Flint definió acertadamente que la interacción de la lesión valvular con el ventrículo es el verdadero determinante de las características de cada soplo. Así, escribe:²⁹

“... Los soplos, en sí, no aportan información alguna respecto del grado de la obstrucción de los orificios estenóticos o del grado de regurgitación de la insuficiencia

valvular... La verdad es que los riesgos y demonios relacionados con las enfermedades valvulares, para la mayor parte de los casos, no dependen directamente de estas lesiones sino del crecimiento del corazón a consecuencia de las lesiones... Afortunadamente, en la mayor parte de los casos, la hipertrofia es el primer efecto de las lesiones valvulares...”

La verdadera identificación del origen de los ruidos cardiacos hubo de esperar hasta la aparición de los registros fonocardiográficos. Las investigaciones de Leatham entre 1951 y 1954 condujeron al descubrimiento de la existencia de los componentes aórtico y pulmonar del segundo ruido cardiaco. Leatham también fue el primero en describir el soplo de la estenosis aórtica como un soplo eyectivo.³⁰

En 1958 Paul Wood publicó el trabajo clásico sobre etiología, fisiopatología, semiología y pronóstico de 250 pacientes con estenosis aórtica estudiados por él durante más de 7 años.³¹ En este trabajo Wood estableció definitivamente el valor de los signos de la exploración física (el pulso anácroto, *parvo* y *tardo*, el frémito precordial, el retraso en el componente aórtico del segundo tono), de los hallazgos radiológicos (resaltamiento del botón aórtico, con o sin dilatación aórtica post-estenótica), electrocardiográficos (hipertrofia ventricular izquierda o bloqueo de rama izquierda), del pulso arterial (pendiente inicial muy lenta, pico retrasado, y presión diferencial inferior a 30 – 50 mmHg), y del cateterismo cardiaco, considerándose relevante un gradiente de presión mayor a 50 mmHg en ausencia de otra valvulopatía. A pesar de lo rudimentario de la técnica quirúrgica de comisurotomía disponible entonces, en este trabajo Wood incluyó los resultados de 80 pacientes operados en su institución por Sir Russell Brock. Resulta llamativo que ya entonces Wood afirmara:³¹

“... por lo que se deduce que los casos asintomáticos no deben ser operados en el momento actual, puesto que el resultado fisiológico esperado no justifica el riesgo... Estas cifras no dejan lugar a dudas de que a los casos serios de estenosis aórtica sintomática les debe ser ofrecido el tratamiento quirúrgico...”

El mérito de estas aseveraciones radica en estar escritas 10 años antes de la publicación del trabajo de Ross y Braunwald sobre la historia natural de la enfermedad en 1968.³²

A finales de los años 30, Cournand introdujo la técnica del cateterismo cardiaco en la práctica clínica.³³ Sin embargo, no se practicó el cateterismo izquierdo hasta más de 20 años más tarde, por lo que su aplicación para el estudio de la estenosis aórtica no fue inmediato. El primer cateterismo izquierdo realizado en humanos fue publicado por

Zimmerman en 1950.³⁴ Como se mencionó más arriba, en 1958 Paul Wood incluyó en su monografía sobre estenosis aórtica los datos de 45 pacientes a los que se midió la presión intraventricular izquierda mediante punción apical. Además, Wood recogió los hallazgos de los pacientes sometidos a comisurotomía aórtica en su institución y estableció el valor de medir el gradiente sistólico entre el ventrículo izquierdo y la aorta, aunque sea mediante un método muy primitivo. En 1959 se introdujo la técnica transeptal,⁸ pero la verdadera generalización del cateterismo cardiaco para el estudio de las enfermedades valvulares izquierdas habría de esperar hasta la introducción de la técnica de Seldinger, modificada para el cateterismo percutáneo de la arteria femoral por Rickets y Abrams en 1962³⁵ y más tarde por Judkins en 1966.³⁶ Recuérdese que en el trabajo original en el que Gorlin y Gorlin publicaron su método para evaluar la severidad de las estenosis valvulares data de 1951. Si bien se expone la fórmula del área valvular aórtica con objetos didácticos, esta no pudo ser validada entonces por no practicarse cateterismo izquierdo.³⁷

Un hito de singular trascendencia para el estudio de las estenosis valvulares fue la invención de la ecocardiografía por Edler y Herz en 1954.³⁸ En 1961, estos autores describieron el origen de los de la válvula mitral y aórtica.³⁹ Si bien la imagen ecográfica bidimensional facilitaría el estudio de las estructuras cardiacas, la verdadera revolución en el estudio de la estenosis aórtica llegaría con la introducción de la técnica Doppler⁴⁰ y, con ella, del cálculo exacta y no invasivo de las diferencia de presión transvalvulares, primero para la estenosis mitral,⁴¹ y, un año más tarde, para la válvula aórtica.⁴²

Antecedentes del tratamiento quirúrgico

Pocos autores se interesaron por la cirugía valvular aórtica antes del advenimiento de la circulación extracorpórea y de la cirugía cardiaca abierta. A diferencia de la estenosis mitral, la estenosis aórtica representó un problema especialmente difícil de solucionar, puesto que la manipulación ciega no constituía una opción útil. La primera descripción de un intento de tratamiento quirúrgico experimental de estenosis aórtica mediante valvulotomía procede de Becker en 1872,⁴³ y posteriormente de Kebs en 1876.⁴⁴ En 1912, Jeger realizó un intento de implantar una “prótesis” aórtica mediante la sutura de un injerto de vena yugular con su válvula entre la aorta y el tracto de salida del ventrículo izquierdo.⁴⁵ Tuffier intentó dilatar una válvula aórtica estenótica manualmente a través de una invaginación de la aorta en 1913.⁴⁶ En 1914, Carrell consiguió exponer la válvula

aórtica mediante “*el clampaje en masa de los pedículos del corazón*”.⁴⁷ Lord Brock, quien había conseguido excelentes resultados tanto en la comisurotomía mitral cerrada como en la valvulotomía pulmonar, describió una técnica para aliviar la estenosis aórtica mediante un dilatador mecánico.⁴⁸ Bailey, también renombrado por sus éxitos en la comisurotomía mitral, intentó utilizar un dilatador aórtico colocado a través del ventrículo izquierdo en 1956.⁴⁹ En la década de los 50, Glenn y su grupo de la universidad de Yale describieron una técnica que utilizaba el dedo o un instrumento de comisurotomía insertado a través de un divertículo artificial suturado a la válvula aórtica.⁵⁰

En mayo de 1953 Gibbon llevó a cabo en Philadelphia la primera cirugía a corazón abierto utilizando un oxigenador de circulación extracorpórea.⁵¹ En 1960 Ellis inició el desarrollo de las prótesis valvulares artificiales con la implantación de una válvula de cúspide única tipo “*flap*”.⁸ El mayor avance en el desarrollo de las prótesis mecánicas se debió a la introducción del modelo de bola y jaula por Starr en la Universidad de Oregon, desarrollado en colaboración con Edwards, un ingeniero retirado.⁵² En 1960 Harken demostró que esta prótesis podía ser implantada en posición aórtica subcoronaria al utilizarla en dos pacientes que posteriormente sobrevivirían más de una década.⁵³ Un año más tarde, Starr y Edwards modificaron ligeramente su prótesis mecánica mitral para ser implantada en posición aórtica.⁵⁴ Los demás modelos protésicos aparecerían pocos años más tarde: la prótesis biológica a partir de la válvula aórtica de cerdo tratada con glutaraldehído por (Hancock, 1969), sería modificada en su soporte por Carpentier y Edwards en 1979. A partir de pericardio de cerdo, se desarrolló la prótesis de Ionesco y cols, puesta en el mercado en 1971. El modelo de disco mecánico flotante fue desarrollado por Björk y Shiley en 1961, y la prótesis de doble hemidisco por St Jude Medical Inc. en 1979.⁸ Estos modelos se utilizan todavía de forma rutinaria sin haber sufrido apenas modificaciones en su diseño original.⁵⁵

1.1.3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA

Gran parte de las decisiones terapéuticas en los pacientes con estenosis aórtica siguen basándose en estudios longitudinales realizados hace más de 30 años. Sin embargo, la epidemiología de estenosis aórtica, ha cambiado radicalmente en las dos últimas

décadas. A continuación se revisan algunos aspectos epidemiológicos de la estenosis valvular aórtica, con el doble propósito de poner en perspectiva los estudios clásicos de descripción e historia natural de la enfermedad y de conocer el alcance real de esta valvulopatía en nuestros días.

Cambios en el espectro etiológico

Se aceptan tres etiologías de estenosis aórtica valvular: la congénita, la reumática y la degenerativa-calcificada.⁵⁶ La estenosis aórtica congénita se define por la limitación al flujo ocasionada por una válvula anatómicamente displásica con una configuración anómala de las tres sigmoideas, bien por su número (válvulas uni o bicúspide) o por su disposición (sigmoideas rudimentarias o atróficas). La estenosis aórtica congénita más frecuente es, con mucho, la debida a una válvula aórtica bicúspide. Es ésta la cardiopatía congénita más frecuente, y se acepta que afecta a un 0,7 - 2% de la población. Recientemente se ha identificado la ausencia del enzima sintetasa de óxido nítrico como la alteración genética responsable de esta anomalía en animales⁵⁷ y se ha descrito su asociación a defectos estructurales en la aorta ascendente.⁵⁸ La válvula aórtica bicúspide evoluciona clínicamente de una forma variable. En ocasiones la válvula es estenótica desde el nacimiento, produce síntomas y requiere de tratamiento en etapas muy tempranas de la vida. En otras ocasiones la válvula displásica condiciona un defecto en el cierre, originando una regurgitación valvular predominante.⁵⁹ La válvula también puede permanecer funcionalmente normal durante toda la vida del individuo. Por último, el curso clínico más frecuente es el de no producir más que una ligera obstrucción al flujo durante décadas, evolucionando a formas más graves a medida que la válvula se degenera y calcifica durante la cuarta a sexta décadas de la vida (Figura 1.7). Epidemiológicamente, la válvula bicúspide afecta con mayor prevalencia en varones que mujeres, con una relación estimada en 11:1.⁶⁰

La fiebre reumática afecta a la válvula mitral y en mayor o menor medida, también a la válvula aórtica. Aunque la afectación reumática puede ser predominantemente sobre la válvula aórtica, no se acepta la etiología reumática de un valvulopatía aórtica si no coexisten los estigmas morfológicos sobre la válvula mitral, aunque estos no sean hemodinámicamente relevantes. Característicamente, la afectación reumática de la válvula aórtica es más prevalente en varones que en mujeres. Si bien el mecanismo patológico de

esta forma de estenosis valvular es la fusión comisural, en fases avanzadas, la estenosis aórtica reumática progresa a la calcificación severa de los velos y sigmoideas, de forma que puede ser imposible identificar la anatomía original de la válvula (Figura 1.7).

La tercera etiología de la estenosis valvular aórtica es la degenerativa-calcificada que asienta sobre una válvula tricúspide macroscópicamente normal en su origen. La calcificación se origina de forma característica en el fondo de los senos de Valsalva y se extiende progresivamente al borde libre de los velos. La fusión comisural en esta forma calcificada-degenerativa está característicamente ausente. La estenosis aórtica degenerativa-calcificada afecta a pacientes mayores de 65 años, y es más frecuente en mujeres.

A través de estudios clínicos y anatomopatológicos es posible conocer la distribución etiológica de la estenosis aórtica desde finales del siglo XIX. Una buena aproximación al tema puede encontrarse en las revisiones realizadas por Zarco y Zarco⁶¹ y por Selzer.⁶² Sir William Osler publicó el hallazgo de 18 casos de válvula aórtica bicúspide entre más de 800 autopsias consecutivas en 1886.⁶³ En ellas, describió lesiones asociadas como endocarditis infecciosa, insuficiencia cardíaca e hipertrofia miocárdica, pero no hizo alusión al comportamiento estenótico de la lesión congénita, si bien describió que la válvula estenótica estaba “invariablemente engrosada en la zona de los cambios escleróticos”. Casi un siglo más tarde, en 1970, William C. Roberts presentó las observaciones clínicas y necrópsicas de 85 casos de válvula aórtica bicúspide.⁵⁹ El 72% de ellas sufría algún caso de estenosis, con o sin regurgitación asociada. La corta esperanza de vida de la población general en la época de Osler (< 50 años) sugiere que no identificó claramente la asociación entre la válvula bicúspide y estenosis aórtica por haber muerto los pacientes antes de tener tiempo de sufrir los cambios degenerativos sobre su válvula aórtica.⁶⁴ Por idénticos motivos, tampoco se reconoció la etiología degenerativa-calcificada de la enfermedad hasta años más tarde. En la serie de 250 casos de estenosis aórtica publicada por Wood, se reconocen 180 casos de etiología reumática, 54 de etiología congénita y 16 de estenosis “trivial” no filiada.³¹ Para Wood, *“estos hallazgos soportan la hipótesis de que la estenosis aórtica adquirida es casi siempre reumática”*, a pesar de que reconoce que *“en la presente serie, la calcificación se observó en no menos del 80% de los casos de pacientes mayores de 30 años”*. Para realizar esta afirmación, Wood se basó en las descripciones histológicas de la época.⁶⁵ Este error debe interpretarse

en contexto de su tiempo, ya que no fue hasta 1968 cuando Campbell estableció el vínculo entre la válvula aórtica bicúspide y la degeneración por calcificación hasta estenosis aórtica severa en la edad adulta.⁶⁶ Una interpretación del papel de la calcificación progresiva en la etiopatogenia de las distintas etiologías de la estenosis aórtica se ilustra en la Figura 1.7.

Durante la segunda mitad del siglo XX, se producen dos factores que determinan cambios radicales en la epidemiología de la enfermedad. En primer lugar, se produce un aumento exponencial en la esperanza de vida de la población occidental, lo que conlleva un envejecimiento poblacional progresivo, y una inversión de la pirámide de población durante la última década. Además, se produce un espectacular descenso de la incidencia y gravedad de la fiebre reumática en los países occidentales. Si bien los mecanismos no han sido completamente esclarecidos, el descenso en la incidencia de fiebre reumática parece que fue debido a la concurrencia de factores demográficos, microbiológicos y terapéuticos. Así, de una tasa de 40 a 65 casos / 100.000 habitantes descrita entre 1935 a 1960, se ha pasado a cifras entre 0,5 y 1,88 /100.000 en la población entre 5 y 17 años en el periodo 1977 – 1981.⁶⁷ Aunque existen datos que sugieren un repunte posterior de la fiebre reumática en nuestro medio, no cabe duda de que esta entidad ha perdido la relevancia clínica que tuvo en la primera mitad del siglo XX.⁶¹

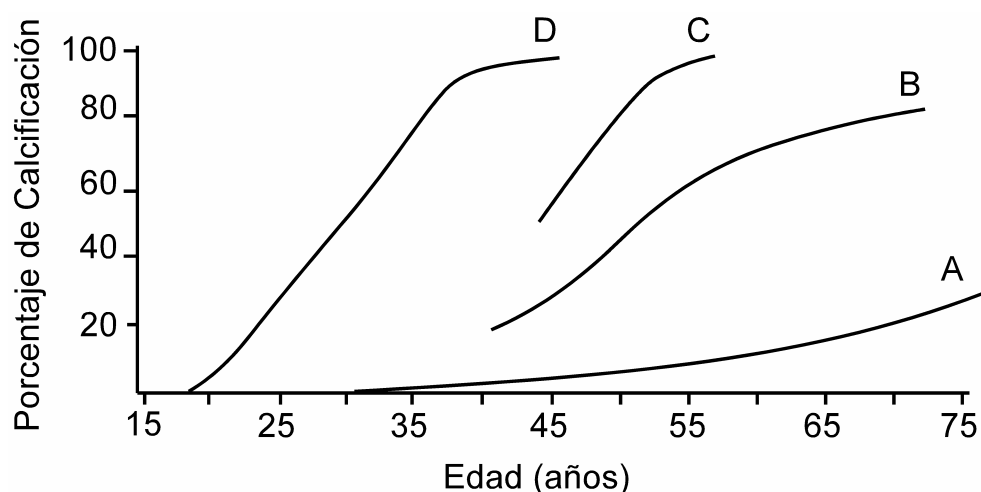


Figura 1.7 Porcentaje de válvula calcificada en función de la etiología de la estenosis aórtica. **A:** Válvula aórtica tricúspide no estenótica (esclerosis senil). **B:** Estenosis aórtica degenerativa-calcificada senil (válvula tricúspide). **C:** Estenosis aórtica reumática. **D:** estenosis aórtica congénitamente bicúspide. Modificado de Zarco y Zarco⁶¹, a su vez basado en datos previos.^{66,68}

Las series necrópsicas muestran el cambio en la etiología de la estenosis valvular aórtica producido en los últimos 25 años. En 1972, Pomerance describió los hallazgos anatomopatológicos en 111 casos de estenosis aórtica.⁶⁹ En un 43% de los casos se observó una etiología calcificada sobre válvula bicúspide, en un 31% degenerativa-calcificada sobre válvula tricúspide y reumática en el 24% restante. La primera etiología se observó especialmente en varones entre los 60 y 75 años, la degenerativa-calcificada fue más frecuente en mujeres mayor de 75 años y la reumática apareció típicamente antes de los 60 años. En 1984, Subramanian analizó los hallazgos patológicos en 374 pacientes operados por estenosis aórtica en la Clínica Mayo (Rochester, E.E.U.U.) entre 1965 y 1980.⁷⁰ Las proporciones en la etiología uni-bicúspide, degenerativa-calcificada senil y reumática, fueron del 52, 10, y 35%, respectivamente. Posteriormente, en 1987, Passik y cols. estudiaron el espectro etiológico de 646 pacientes operados por estenosis aórtica en la misma institución entre 1981 y 1985.⁷¹ Globalmente, las proporciones en etiología bicúspide, degenerativa-calcificada y reumática fueron de 38, 33 y 24%, respectivamente. Sin embargo, se demostró la tendencia durante los 5 años finales del estudio a una progresiva disminución de la proporción de enfermedad inflamatoria reumática del 30% en 1981 al 18% en 1985, paralelo a una progresión de la etiología degenerativa-calcificada senil del 30 al 46% durante el mismo periodo. Los autores concluyeron que en 1987 la causa degenerativa-calcificada senil era ya la etiología principal de enfermedad en los pacientes sometidos a reemplazo valvular en su institución.⁷¹ El estudio post-mortem de un gran número de válvulas aórticas explantadas en ése centro confirmó que al inicio de la década de los 90 la etiología degenerativa-calcificada senil era la principal responsable de reemplazo valvular por estenosis aórtica.⁷²

Esta tendencia, confirmada en varios estudios posteriores,^{62,73} trae consigo varias implicaciones clínicas. En primer lugar, constata un aumento de la prevalencia de la enfermedad, de manera que la estenosis aórtica es actualmente la valvulopatía más frecuente en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico. En segundo lugar, la estenosis aórtica pasa a convertirse en una enfermedad de la edad geriátrica. Esto, a su vez, supone importantes cambios en los hallazgos exploratorios asociados. La coexistencia de hipertensión arterial o simplemente la pérdida de complianza del árbol arterial supone que las características del pulso pueden ser distintas a las del paciente joven.⁷⁴⁻⁸² En consecuencia, la presión arterial sistólica y diferencial puede estar en límites normales y no observarse el pulso anácroto característico. El soplo sistólico puede tener características

auscultatorias distintas en el paciente anciano. Asimismo, puede no palpase el frémito característico por la coexistencia de hipercifosis dorsal o de un tórax enfisematoso.⁸³ Con frecuencia, los pacientes pueden asociar otra causa de cardiopatía como la cardiopatía isquémica o hipertensiva. Los hallazgos exploratorios de la estenosis aórtica del enfermo anciano carecen, por tanto, de la sensibilidad y especificidad diagnóstica de los estudios clásicos.^{73,84} Resulta llamativo que a pesar de estas modificaciones en las últimas décadas del espectro clínico de la enfermedad, su historia natural y los criterios de selección de pacientes para el tratamiento quirúrgico siguen siendo los mismos que en los años 60.

Situación actual y perspectivas futuras

Como ya se ha mencionado, la estenosis aórtica aislada constituye la causa principal de cirugía valvular cardíaca en los países occidentales.⁸⁵ Los estudios epidemiológicos basados en la población general han puesto de relieve la importancia real de la enfermedad. Lindroos y cols. realizaron un estudio transversal de ecocardiografía – Doppler en pacientes mayores de 75 años seleccionados mediante muestreo aleatorio estratificado por grupos de edad a 577 sujetos en Helsinki, Finlandia.⁸⁶ Además, incluyeron un pequeño grupo de 76 personas entre los 55 y 71 años de edad. La prevalencia de estenosis aórtica severa (definida como un área valvular inferior a 0,8 cm² y una relación de velocidades inferior a 0,35) fue del 2,2% en el grupo global y del 2,9% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,4 a 5,1%) en la población entre 75 y 86 años. Todos los pacientes con estenosis aórtica severa desconocían este diagnóstico y la mitad de ellos presentaba síntomas atribuibles a la enfermedad, lo que les convertía en candidatos a cirugía inmediata. El estudio *Cardiovascular Health Study* (CHS) demostró una tasa de prevalencia ligeramente inferior en una amplia población seleccionada en toda la geografía de los E.E.U.U.⁸⁷ Para ello, se realizó un examen cardiovascular completo seguido de ecocardiograma y otras pruebas complementarias a 5201 pacientes mayores de 65 años seleccionados de la población general por muestreo aleatorio estratificado. La prevalencia de estenosis aórtica, de cualquier grado (velocidad máxima transaórtica superior a 2,5 m/s), fue del 2%, cifra que se duplicó al 4% en la población mayor de 85 años.

Desafortunadamente, carecemos de estadísticas similares en nuestro país, pero, conforme a los datos de prevalencia de la enfermedad coronaria, podría esperarse que la

prevalencia de estenosis aórtica en España fuese tal vez ligeramente inferior a estas cifras. No obstante, el envejecimiento progresivo que sufre la población española hace pensar que la estenosis aórtica, especialmente en su forma degenerativa-senil, constituirá un problema endémico en nuestro medio durante las próximas décadas. Si en 1981 la población española mayor de 65 años se estimaba en 4.200.000 habitantes, las prospecciones prevén que esta población se duplicará antes del año 2026 (véase Figura 1.8).⁸⁸ Por tanto, el gran aumento de la población en riesgo hace esperar que la estenosis aórtica se convertirá en España en un problema de grave impacto sanitario durante la primera mitad del siglo XXI.⁸⁹

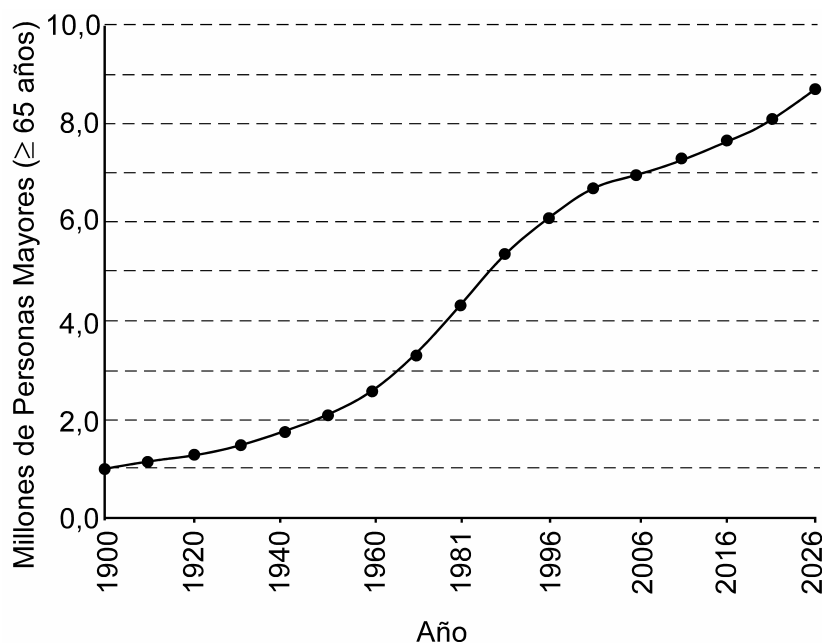


Figura 1.8 Evolución del número de personas mayores (≥ 65 años), basado en los censos de los años respectivos y sus proyecciones futuras. Modificado de García Sanz.⁸⁸

1.2. LOS ÍNDICES DE SEVERIDAD DE ESTENOSIS AÓRTICA

1.2.1. ANTECEDENTES

La aplicación del cateterismo cardíaco al estudio de las estenosis valvulares fue confuso en sus momentos iniciales, puesto que se encontró un rango enormemente amplio de diferencias de presión transvalvular para grados similares de enfermedad.^{90,91} Estas observaciones tornaron insuficiente la caracterización de las estenosis valvulares basada exclusivamente en las diferencias de presión entre las cámaras separadas por la válvula estenótica. En 1951 Gorlin y Gorlin publicaron la fórmula que, por primera vez, permitió estimar el tamaño de un orificio estenótico en función de medidas hemodinámicas de presión y flujo.³⁷ A pesar de haber sido publicada hace casi un lustro, la fórmula de Gorlin y Golin sigue siendo ampliamente utilizada en la clínica y ha servido como patrón de referencia de validación de todas las técnicas introducidas con posterioridad. A continuación se revisan en profundidad las bases de los índices hemodinámicos utilizados para caracterizar la estenosis valvular aórtica.

1.2.2. EL GRADIENTE DE PRESIÓN TRANSVALVULAR SISTÓLICO

Aspectos teóricos

El aumento de la diferencia de presión fisiológica entre el ventrículo izquierdo y la aorta ascendente durante la eyección es la característica definitoria de la estenosis valvular aórtica. Es importante destacar que estas diferencias de presión existen en los sujetos normales y es su aumento de magnitud lo que caracteriza la enfermedad. Las diferencias

de presión fisiológicas entre el ventrículo izquierdo y la aorta se deben a la naturaleza pulsátil del ciclo cardiaco, y no implican, *per se*, la presencia de una limitación a la eyección.⁹²⁻⁹⁶

Cualquier diferencia de presión en el interior de una cámara en el que se propaga un fluido pulsátil viene determinada por la ecuación de Navier-Stokes para un líquido no comprimible:

$$-\nabla\left(\frac{P}{\rho} + g \cdot z\right) + \left(\frac{\eta}{\rho}\right) \cdot [\nabla \times (\nabla \times v)] = \frac{\partial v}{\partial t} + (v \cdot \nabla) v \quad 1.1$$

donde ∇ representa

$$i \frac{\partial}{\partial x} + j \frac{\partial}{\partial y} + k \frac{\partial}{\partial z}, \quad 1.2$$

y donde, a su vez, (i, j y k son los vectores unidad ortogonales), v es el vector de la velocidad local de la sangre con sus tres componentes espaciales, P es la presión local, g es la constante de gravitación, z es la altura local, y ρ y η representan la densidad de la sangre y su viscosidad dinámica, respectivamente. En términos generales, y en ausencia de una severa obstrucción al flujo, la capa límite alrededor del fluido es muy delgada y está poco desarrollada. Por lo tanto, en estas situaciones, el término de resistencia viscosa es muy pequeño y el segundo término de la ecuación, proporcional a η/ρ puede despreciarse. Sin embargo, en presencia de estenosis aórticas severas el término friccional sí debe ser tenido en consideración. La contribución de la presión hidrostática $-\nabla(g \cdot z)$, tanto en sujetos normales como en estenosis aórticas, es muy pequeña y puede omitirse. Si se asume que el flujo se propaga casi exclusivamente en una dirección, tal y como ocurre en la eyección ventricular siguiendo el eje ápex - tracto de salida - válvula aórtica - raíz aórtica, la ecuación 1.1 puede resolverse a lo largo de una dimensión lineal representada por la línea de flujo. Así, en ausencia de pérdidas friccionales, la ecuación se simplifica a la ecuación del momento de Euler que define el equilibrio entre la diferencia de presión del fluido y las fuerzas inerciales que se asocian a la aceleración:

$$\frac{\partial p}{\partial s} = -\rho \cdot \left(\frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \frac{\partial v}{\partial s} \right) \quad 1.3$$

donde v ahora representa la velocidad lineal a lo largo de la línea de flujo y s la distancia a lo largo de esa línea. El signo negativo del gradiente de presión traduce el hecho de que una partícula sanguínea tenga una aceleración positiva cuando se mueve desde una región de mayor a una de menor presión y viceversa. Conforme a esta ecuación, la aceleración del fluido contiene tanto un componente convectivo que representa el cambio en la velocidad a lo largo del espacio en un instante determinado, y un componente inercial o local, que designa el cambio de la velocidad a lo largo del tiempo (aceleración) en una determinada posición.⁹⁶ La ecuación 1.3 permite estimar los gradientes de presión reales como campos espacio-temporales de la diferencia de presión por unidad de distancia. La diferencia de presión entre dos estaciones presentes en la línea de flujo puede obtenerse simplemente mediante la integración espacial de esta ecuación.* En consecuencia, la ecuación puede simplificarse a la ecuación de Bernoulli para sistemas pulsátiles:^{97,98}

$$P_1 - P_2 = \rho \cdot \int_1^2 \frac{dv}{dt} \cdot ds + 1/2 \cdot \rho \cdot (v_2^2 - v_1^2), \quad 1.4$$

la cual pasa a ser:

$$P_1 - P_2 = \rho \cdot \int_1^2 \frac{dv}{dt} \cdot ds + 1/2 \cdot \rho \cdot (v_2^2 - v_1^2) + R(v), \quad 1.5$$

si se tienen en consideración las pérdidas friccionales. El primer término de la ecuación se designa componente de aceleración local entre los dos puntos, el segundo denota el componente de aceleración convectiva y el tercer término, $R(v)$, hace referencia a las pérdidas friccionales viscosas entre los puntos 1 y 2. En las fases iniciales de la eyección, si bien la velocidad de la sangre es todavía baja, la rápida aceleración producida por la sístole ventricular explica que el gradiente de presión se deba predominantemente al primer término de la ecuación (Figura 1.9). Estos gradientes protosistólicos han sido, por tanto, denominados "generadores de impulsivos" o "gradientes de Rushmer".⁹⁹ Más avanzada la sístole, cuando la aceleración prácticamente ha desaparecido, prima el segundo

* En términos físicos, la noción de **gradiente** denota el cambio de una unidad de medida en función de la distancia, y para el caso que nos ocupa, $Grad = \Delta P / \Delta l$, donde l = distancia. Estrictamente, el concepto de gradiente implica normalizar la diferencia de presión por la distancia entre los puntos entre los cuales se mide. Sin embargo, en hemodinámica clínica, el uso del término se ha hecho extensivo simplemente a la diferencia de presión. El término *gradiente* se ha extendido en la práctica clínica como equivalente al de diferencia de presión y, por tanto, se utilizará como intercambiable en el presente trabajo, excepto cuando se indique lo contrario.

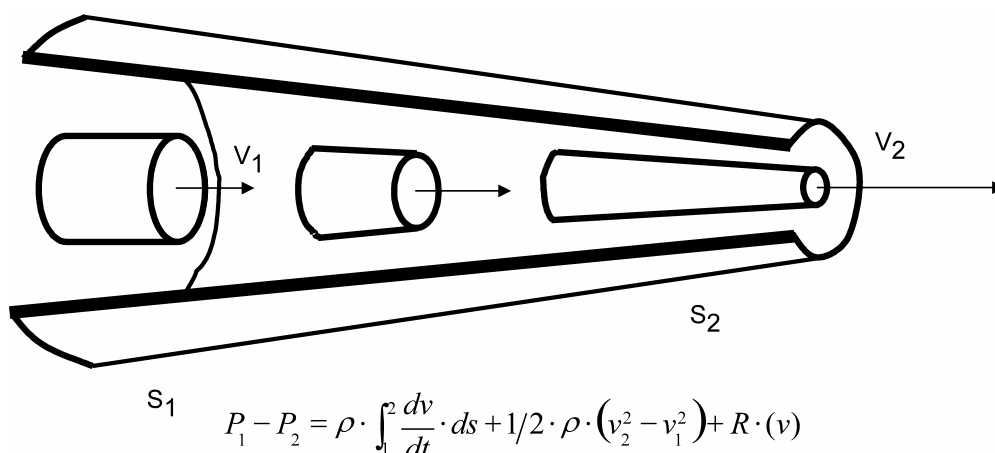


Figura 1.9 Representación de los componentes de la diferencia de presión en un sistema hidráulico pulsátil en presencia de una obstrucción progresiva al flujo. La ecuación completa de Bernoulli incluye un término inercial, un término convectivo y un término friccional. Véase texto para los detalles.

término, los gradientes son debidos casi exclusivamente a la aceleración convectiva. Puesto que estos gradientes son equivalentes a los obtenidos mediante la clásica ecuación de Bernoulli simplificada han sido denominados "gradientes de Bernoulli" (ver ecuación 1.7).⁹⁵ Así, mediante los dos términos de la ecuación se explican las diferencias de presión observables en cualquier momento de la eyección ventricular, y demuestran por qué la eyección ha de asociarse a diferencias de presión considerables tanto transvalvulares como intraventriculares, incluso en ausencia de obstrucción.

Las diferencias de presión entre la aorta y el ventrículo izquierdo llegan a alcanzar valores de 25 mmHg durante el ejercicio en sujetos normales. Descritos por primera vez durante la década de los 60,^{100,101} los gradientes intraventriculares fisiológicos se confirmaron posteriormente mediante catéteres dotados de micromanómetros de estado sólido, tanto en reposo como durante el reposo y la infusión de isoprotenerol.¹⁰² Muy ocasionalmente, con la utilización de éste tipo de catéteres pueden registrarse gradientes "impulsivos" en pacientes con estenosis aórtica.^{103,104}

Es importante destacar que el rasgo específico de la enfermedad valvular no es la existencia, sino el aumento de un gradiente transvalvular eyectivo presente en condiciones fisiológicas. A medida que la estenosis aórtica se desarrolla, el mantenimiento del gasto cardíaco implica, obligatoriamente, un aumento de la velocidad lineal de la sangre a través de la válvula.⁹² Así, típicamente se obtienen velocidades superiores a los 5 m/s a través de la vena contracta del chorro eyectivo. Dado que las velocidades en el cuerpo del ventrículo

izquierdo están en el rango de los 0,1 m/s, fácilmente se explica la gran intensificación de la aceleración convectiva que tiene lugar en la región sub-valvular cuando existe una obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo. Esto ha de ir asociado a una gran acentuación de la diferencia de presión, consecuencia del aumento del componente convectivo (ecuación 1.4).¹⁰⁵

La progresión de la estenosis valvular no sólo conlleva un aumento cuantitativo del gradiente de presión transvalvular sino que existen además aspectos cualitativos cuya importancia también ha de ser considerada.⁹⁴ En primer lugar, el predominio del efecto convectivo en la generación de la diferencia de presión implica una mayor dependencia del gradiente transvalvular de la velocidad de eyección. Esto se traduce en una mayor sincronía en la fase de la onda de diferencia de presión y la de flujo transvalvular, con una morfología de curva con el pico retrasado y redondeado. Idéntico mecanismo explica una prolongación del tiempo de eyección tanto en reposo como en ejercicio, con objeto de compensar la disminución de la aceleración máxima y de la velocidad en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.⁹⁶

Otro concepto fisiológico que modifica la medida de la diferencia de presión transvalvular en la estenosis aórtica es el fenómeno de la recuperación de presión.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ Estudios de dinámica de fluidos realizados *in vitro* han demostrado que el chorro de la estenosis aórtica es típicamente turbulento y que su segmento más estrecho (*vena contracta*) se encuentra inmediatamente distal al orificio valvular anatómico.¹¹⁰ A medida que el flujo se expande y ensancha distal a la vena contracta, el flujo laminar se vuelve a desarrollar e induce un aumento de la presión en la aorta ascendente, de forma que cuando la presión se mide en su porción distal el gradiente transvalvular sistólico es menor al que se obtendría si la presión distal, se obtuviera al nivel de la *vena contracta*.¹¹¹ La vuelta al estado laminar del flujo distal a la estenosis está íntimamente relacionada con la formación de los vórtices en la aorta ascendente,¹¹² lo que explica el papel del tamaño y la disposición anatómica de la aorta supra-avalvular en el fenómeno de recuperación de presión. Por ser una fuente bien estudiada de discrepancia entre los valores de gradiente transvalvular obtenidos mediante estudio hemodinámico y Doppler, el fenómeno de la recuperación de presión será tratado en mayor profundidad más adelante (sección 1.2.3, página 48).

Aspectos técnicos

La medida exacta del gradiente transvalvular exige de la obtención de registros de presión obtenidos de forma simultánea en el ventrículo izquierdo y la aorta, bien mediante catéteres acoplados a dos transductores de presión o bien utilizando doble punción arterial.¹⁰³ El efecto obstructivo del propio catéter sobre la luz de la válvula estenótica no puede ser despreciado, especialmente en presencia de estenosis valvulares críticas.^{113,114}

El gradiente de presión entre la aorta ascendente y el ventrículo izquierdo puede describirse mediante tres parámetros: 1) la diferencia entre la presión aórtica pico y el máximo de la presión ventricular ("gradiente pico-pico"); 2) el gradiente máximo "instantáneo" entre ambas cámaras; 3) el gradiente medio obtenido mediante planimetría del área entre las dos curvas (Figura 1.10). Es obvio que el gradiente "pico-pico" es una

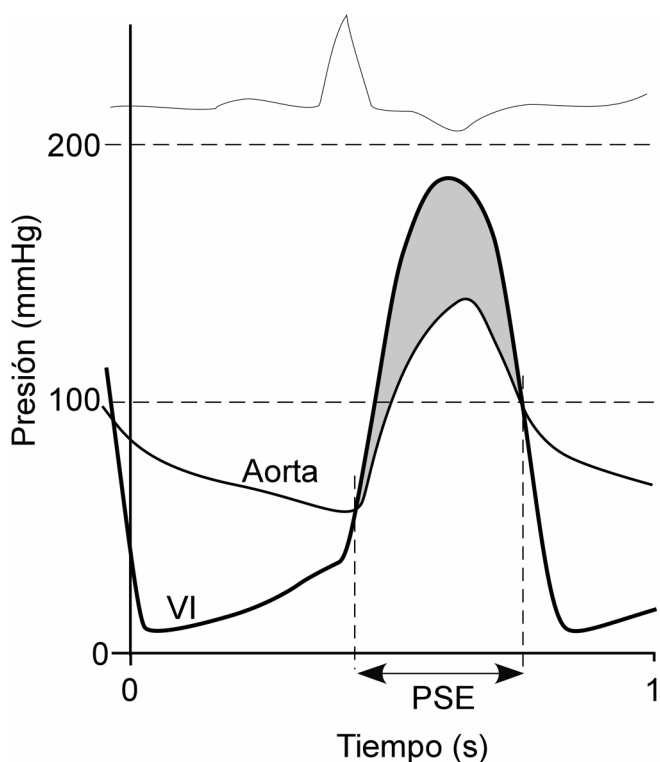


Figura 1.10 Medida del gradiente medio transvalvular mediante registros de presión obtenidos por cateterismo cardiaco. El gradiente medio se obtiene manualmente como la planimetría las curvas de presión en el VI y la aorta (área sombreada) dividido por el periodo sistólico de eyección (PSE).

medida carente de significado fisiológico, puesto que se basa en la diferencia entre dos medidas que no tienen lugar de forma simultánea en el tiempo. En estenosis aórticas severas, el gradiente "pico-pico" tiende a aproximarse al gradiente medio.¹⁰³

El gradiente máximo instantáneo es más difícil de obtener mediante registros hemodinámicos y ocurre precozmente en la eyección, inmediatamente después del punto "J" del electrocardiograma.

Gordon y cols. han demostrado que el gradiente máximo instantáneo puede obtenerse como: $\text{Gradiente Medio} / 0.70$ y, a la inversa, el gradiente medio se puede obtener como $\text{Gradiente Medio} = 0.71 \cdot \text{Grad Pico-Pico} +$

17 mmHg.¹¹⁵

Como en cualquier medida fisiológica, es importante considerar cuidadosamente aspectos de su respuesta en frecuencia, atenuación y posicionamiento de los catéteres.¹⁰³ En la actualidad, pocos laboratorios utilizan micromanómetros de estado sólido para la medida de las presiones transtenóticas, sino que habitualmente se emplean catéteres rellenos de fluido. Además, no es inhabitual la realización de medidas de presión no simultáneas en el ventrículo izquierdo y la aorta, seguido del cálculo automático computarizado. Si bien estas simplificaciones técnicas han sido bien validadas,¹¹⁶ deben tomarse precauciones en el posicionamiento de los catéteres. En caso de obtenerse la presión distal a la estenosis a partir del registro de presión de arteria femoral, los fenómenos de retraso temporal y amplificación de presión deben corregirse apropiadamente para no sobreestimar el gradiente.^{117,118}

Limitaciones del gradiente transvalvular sistólico

La mayor limitación del gradiente de presión es su gran dependencia del flujo transvalvular. En general, se acepta que valores de gradiente transvalvular medio superiores a 40 - 50 mmHg llevan al diagnóstico de estenosis aórticas severas.¹¹⁹ Sin embargo, la dependencia del flujo implica que este parámetro debe ser interpretado con precaución en determinados contextos. Así, en situaciones de alto gasto cardíaco o coexistencia de insuficiencia aórtica, pueden obtenerse valores de gradiente transvalvular muy alto en presencia de estenosis aórtica moderadas.¹²⁰ De igual modo, en situaciones de bajo flujo (coexistencia de estenosis o insuficiencia mitral relevante o de severa disfunción ventricular izquierda), pueden encontrarse gradientes transvalvulares bajos en presencia de estenosis valvulares severas.¹²¹ Incluso en presencia de gasto cardíaco normal es conocido que la frecuencia cardíaca influye sobre el gradiente transvalvular de forma directa.¹²² Estas limitaciones del gradiente transvalvular fueron reconocidas poco tiempo después de la generalización del cateterismo cardíaco para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares y llevaron a la elaboración de índices hemodinámicos más complejos que incorporasen una corrección para el flujo transvalvular. La superioridad de estos índices frente al gradiente de presión, especialmente del área valvular, en situaciones que se desvían del gasto cardíaco medio ha quedado demostrada.¹²³

En general, se acepta que existe una relación directa entre la diferencia de presión

transvalvular y la carga impuesta al ventrículo. No obstante, para un mismo valor del gradiente de presión, el gasto energético del ventrículo izquierdo puede ser variable en función de la geometría del orificio estenótico.¹²⁴

1.2.3. GRADIENTE TRANSVALVULAR SISTÓLICO OBTENIDO MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA-DOPPLER

Aspectos teóricos

Como se ha expuesto previamente, la ecuación de Bernoulli para flujos pulsátiles gobierna la relación entre la velocidad de la sangre y la diferencia de presión instantánea entre el ventrículo izquierdo y la aorta ascendente. El predominio del efecto convectivo sobre el componente de aceleración local en situaciones de restricción moderada o severa del orificio aórtico permite utilizar la ecuación de Bernoulli simplificada tanto para la estimación del gradiente máximo instantáneo como de la promediación del gradiente durante la sístole. En este caso, el componente de aceleración local es despreciable respecto del efecto convectivo, lo que permite estimar el gradiente eyectivo en estenosis valvulares aórticas moderadas y severas a partir de la ecuación de Bernoulli simplificada. En estos casos, es habitual aplicar las siguientes simplificaciones a la fórmula general de Bernoulli (ecuación 1.4):

- 1) En la mayor parte de las situaciones hemodinámicas presentes en el aparato circulatorio, el componente friccional $R(v)$ puede despreciarse respecto de los componentes de aceleración.
- 2) En situaciones telesistólicas o telediastólicas, el flujo adopta situaciones cuasi-estables⁹⁷ que permiten despreciar el componente de aceleración local respecto de la convectiva. De ésta forma, la expresión 1.4 puede simplificarse a:

$$\Delta P = 1/2 \cdot \rho \cdot (v_2^2 - v_1^2) \quad 1.6$$

- 3) Si la presión se expresa en mmHg y la velocidad de la sangre en m/s, asumiendo una densidad de la sangre de $1,07 \text{ g/cm}^3$, $1/2 \cdot \rho \approx 4$.

- 4) Por último, si la velocidad de la sangre distal es mucho mayor que la presión proximal, podría despreciarse v_1 , de forma que:

$$\Delta P = 4 \cdot v^2, \quad 1.7$$

siempre que v se exprese en m/s y ΔP en mmHg. Esta expresión se conoce como ecuación de Bernoulli simplificada y es de importancia clínica capital por permitir estimar los gradientes de presión transvalvular mediante ecocardiografía Doppler, como demostró por primera vez Hatle al final de la década de los 70.^{41,125} No obstante la simplificación debida a la supresión del componente de aceleración local responsable del gradiente, así como de la velocidad en el punto proximal sólo puede aplicarse en presencia de grandes diferencias de presión entre dos cámaras. En las situaciones en las que los gradientes impulsivos son predominantes, (por ejemplo, en los flujos intracardíacos en ausencia de obstrucción valvular) la simplificación de la fórmula de Bernoulli produce estimaciones poco realistas de los gradientes de presión reales,¹²⁶ y debe utilizarse la fórmula de Bernoulli completa,¹²⁷ o, de forma más genérica, directamente la ecuación de Euler.¹²⁸

La obtención del gradiente medio de presión transvalvular puede obtenerse como:

$$\overline{\Delta P} = \frac{1}{T} \int_0^T 4 \cdot v_t^2 \cdot dt. \quad 1.8$$

Donde T designa la duración del periodo de eyección y t tiempo. Obsérvese que la resolución de la integral supone elevar las velocidades instantáneas al cuadrado, por lo que:

$$\overline{\Delta P} \neq 4 \left(\frac{1}{T} \int_0^T v_t dt \right)^2. \quad 1.9$$

De hecho, se ha demostrado que la expresión 1.9 produce un error sistemático en la estimación del gradiente de presión transaórtico.¹²⁹

En los casos en los que la velocidad en el tracto de salida (v_1) no pueda ser despreciada, la expresión 1.7 debe utilizarse como:

$$\overline{\Delta P} = 4 \cdot (v_2^2 - v_1^2) \quad 1.10$$

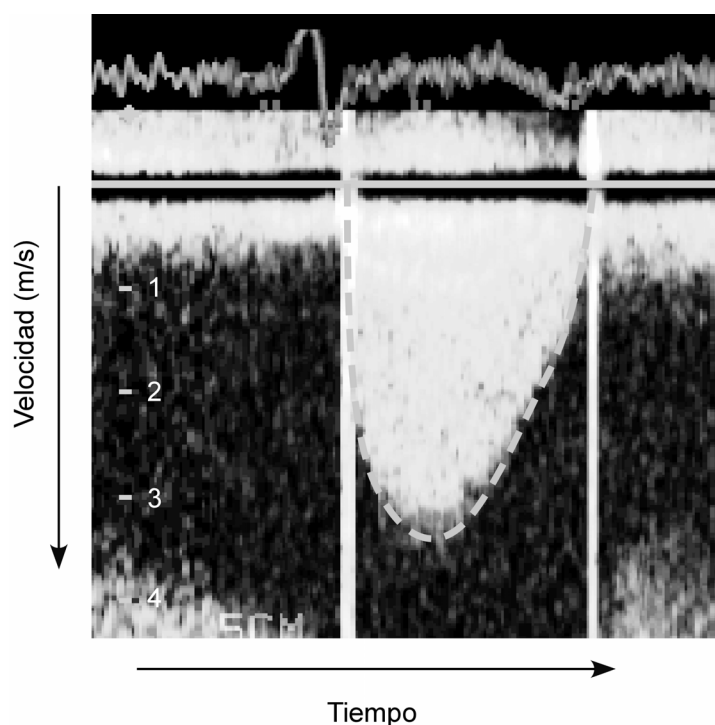


Figura 1.11 Cálculo del gradiente de presión transvalvular a partir de un espectrograma de Doppler continuo obtenido a través de la válvula aórtica. El gradiente medio se obtiene conforme a la expresión 1.7 a partir de las velocidades instantáneas contenidas dentro del área punteada. El gradiente máximo instantáneo se obtiene a partir de la velocidad máxima como $4 \cdot 3,7^2$, y equivale a 55 mmHg

La medida de la velocidad sanguínea mediante ultrasonidos se basa en el cambio en la frecuencia y fase de la señal acústica al reflejarse sobre un cuerpo en movimiento. La magnitud de este cambio es proporcional a la velocidad sanguínea, pero también al coseno del ángulo formado entre la dirección del flujo sanguíneo y el haz de ultrasonidos. Puesto que este ángulo es desconocido, habitualmente la corrección del ángulo de incidencia no se realiza en la práctica clínica. Por esto, la estimación adecuada de la velocidad

del chorro transvalvular conlleva interrogar la válvula aórtica desde varias ventanas ecocardiográficas; la estimación más exacta de la velocidad transvalvular será la mayor que se obtenga.¹³⁰ Si bien la aproximación para-esternal derecha es la que permite obtener estimaciones del gradiente de presión más próximas a las obtenidas en el cateterismo cardíaco, sólo se obtienen registros adecuados desde esta ventana en poco más del 50% de los casos.¹³⁰

Validación

La medida de los gradientes de presión transaórticos mediante Doppler espectral ha sido validada por un gran número de estudios utilizando el cateterismo cardíaco como técnica de referencia en estudios *in vitro*,¹³¹⁻¹³⁴ animales^{132,135,136} y clínicos.^{81,121,137-144} Por la dependencia del flujo del gradiente transvalvular (ver más adelante), el máximo acuerdo entre las dos técnicas se obtiene cuando las medidas se realizan de forma simultánea. Asimismo, la técnica Doppler permite estimar de forma fiable las variaciones en el

gradiente de presión provocadas por modificaciones del flujo.^{137,145,146}

Aspectos técnicos y limitaciones. El fenómeno de "recuperación de presión"

La utilización de sondas exclusivamente dedicadas a Doppler continuo ("lápiz ciego" o sonda de Pedoff) de baja frecuencia (1,9 – 2,0 MHz) y con una pequeña superficie de contacto con la piel, permiten obtener la máxima relación señal-ruido en los espectrogramas Doppler. Sin embargo, este tipo de sondas desprovistas de imagen bidimensional deben utilizarse con precaución por la facilidad de confundir el chorro de eyección aórtica con jets de regurgitación mitral o tricúspide. En estos casos, puede ser determinante guiar la imagen por Doppler-color, prestar atención a las señales diastólicas, tanto de audio como espectrales, y tener en consideración la duración (anchura) del espectrograma. Por existir mayor presión diastólica en la válvula aórtica que en las aurículas, las señales de regurgitación aurículo-ventriculares persisten durante el tiempo de contracción isovolumétrica.

Al tratarse de una técnica basada en ultrasonidos, la obtención de los gradientes transvalvulares mediante Doppler está expuesta a las limitaciones de esta técnica. Los espectrogramas Doppler se obtienen mediante la representación de tres variables fisiológicas de forma simultánea: el tiempo, la velocidad de la sangre y la intensidad de la señal acústica Doppler reflejada por la sangre. Las dos primeras variables se representan en el eje horizontal y vertical, respectivamente, mientras que la intensidad de la señal se representa según una tabla de gris codificada en tonos del blanco al negro. Así, la ausencia de señal Doppler en una zona del espectro implica bien la ausencia de sangre moviéndose en ése rango de velocidades, o bien, la incapacidad de detectarla por atenuación de los ultrasonidos. En consecuencia, la identificación de la envolvente espectral (es decir, de la curva de velocidad máxima a lo largo de la eyección) puede verse limitada en situaciones de mala ventana ultrasónica donde la interposición del aire pulmonar o del calcio valvular impiden la penetración de los ultrasonidos. Desde el punto de vista técnico, la infraestimación por atenuación puede reconocerse por las características de la señal acústica y por la morfología del espectrograma.

La utilización de agentes de contraste ultrasónicos de administración intravenosa que son capaces de pasar el filtro pulmonar permite obtener una mejoría de varios órdenes

de magnitud de la relación señal-ruido del espectrograma. Existen trabajos que demuestran la utilidad de la técnica de ecocardiografía de contraste para obtener medidas de la velocidad del chorro aórtico mediante Doppler continuo espectral de forma reproducible, tanto en válvulas nativas¹⁴⁷ como en prótesis.¹⁴⁸ En una serie de pacientes con espectrogramas de mala calidad en condiciones basales, la adición de una emulsión de galactosa y aire (Levovist®) permitió mejorar la correlación del gradiente Doppler con el obtenido por cateterismo.¹⁴⁷ Sin embargo, la adición de ecopotenciadores intravenosos debe realizarse con la consideración de algunos detalles técnicos. El reconocimiento de la envolvente la realiza el operador de forma visual, en función del borde de transición del blanco al negro del fondo. En términos de estadística de la imagen del espectrograma, este borde equivale a una transición en el valor de los pixels, más o menos marcada, según la calidad del espectrograma. Para una misma velocidad de flujo, esta transición puede moverse ligeramente en función de la intensidad de la señal espectral. Por ello, al utilizar ecopotenciadores el aumento de la intensidad de la señal Doppler puede llevar a un error por ensanchamiento del espectrograma por sobresaturación, que no traduce un aumento real de la sangre a ése nivel.¹⁴⁹ Este error se puede limitar bajando la ganancia tanto de transmisión como de recepción del ecógrafo así como subiendo los filtros paso-alto a la zona más alta del espectro de frecuencias (1.400-1.600 Hz).

Además de estos errores técnicos, existen también aspectos teóricos que explican que ocasionalmente no exista absoluta concordancia entre la estimación Doppler y hemodinámica del gradiente de presión. Como se detalló previamente, el fenómeno de recuperación de presión hace referencia a la vuelta al régimen laminar de las líneas de flujo distal a la *vena contracta* en la aorta ascendente. Este cambio de régimen se traduce en un aumento de la presión a éste nivel. La interrogación del Doppler continuo identificará la máxima velocidad de la sangre en la zona del orificio estenótico, es decir, a nivel de la vena contracta. Durante el cateterismo cardíaco, la presión distal se mide en la aorta ascendente, en posición ligeramente distal a la vena contracta, por lo que la diferencia de presión con respecto del ventrículo izquierdo es siempre menor que en el núcleo de ésta. Un número de trabajos han estudiado este fenómeno, tanto en simuladores¹⁵⁰⁻¹⁵⁵ como *in vivo* en animales¹⁵⁶ y humanos.^{106,109,157-162} Se estima la recuperación de presión puede ser responsable de una variación de hasta el 10-15% en la estimación del gradiente transvalvular, si bien en ocasiones puede alcanzar valores de hasta 75 mmHg.^{158,160} Actualmente los factores que intervienen en la magnitud de este

fenómeno son bien conocidos: 1) el tipo y morfología del orificio estenótico;^{150,151} (la recuperación de presión es especialmente significativa en presencia de válvulas protésicas de doble hemidisco);¹⁵²⁻¹⁵⁴ 2) el flujo que pasa a través de la válvula (a mayor gasto cardíaco, mayor recuperación de presión);^{106,109} 3) el área real del orificio estenótico (la magnitud de recuperación de presión es mayor en áreas valvulares grandes que pequeñas);^{106,109,157} 4) el tamaño de la cámara distal (este parece ser el principal determinante de la magnitud de la recuperación de presión, de forma que la caída de gradiente transvalvular es inversamente proporcional al diámetro de la raíz aórtica);^{109,160} y 5) el grado de excentricidad del chorro aórtico.¹⁶³ En función de éstos parámetros, se ha propuesto¹⁵⁰ y se ha validado¹⁶⁰ una corrección de la estimación del gradiente transaórtico en función de la relación entre el área valvular y la aorta ascendente así como de la velocidad máxima:

$$P_{AoDistal} - P_{vena contracta} = 4 \cdot v^2 \cdot 2 \cdot \frac{AVA}{AoAsc} \cdot \left(1 - \frac{AVA}{AoAsc} \right), \quad 1.11$$

donde *AVA* hace referencia al área valvular aórtica efectiva obtenida por la ecuación de continuidad (ver más adelante) y *AoAsc* el área transversal de la aorta ascendente, inmediatamente distal a la unión sino-tubular.¹⁶⁰ Obsérvese como en esta expresión todas las variables pueden obtenerse mediante ecocardiografía Doppler. Utilizando esta ecuación, se logra disminuir el error de medida del gradiente de presión transvalvular máximo y medio de 19 ± 16 mmHg y 12 ± 11 mmHg a $0,4 \pm 8,0$ y $1,1 \pm 6,8$ mmHg, respectivamente.¹⁵⁰

Existe discrepancia sobre la interpretación fisiológica de la recuperación de presión. Algunos autores mantienen que la diferencia de presión obtenida por Doppler continuo, al medir la caída de presión con respecto a la vena contracta, refleja la magnitud real de la alteración hemodinámica producida intrínsecamente por la válvula estenótica.¹⁶⁴ Sin embargo, otros autores sugieren que el tracto de salida del ventrículo izquierdo, la válvula aórtica y la aorta ascendente deben ser considerados en su conjunto, y que es el gradiente distal a la vena contracta el que refleja la significación de la enfermedad sobre el individuo.^{150,151} De hecho, éste parece ser el verdadero determinante del consumo energético del corazón.¹⁵¹ En conclusión, además de en las prótesis valvulares, el fenómeno de recuperación de presión puede ser relevante si la estenosis aórtica es ligera-

moderada y la raíz aórtica se encuentra escasamente dilatada, especialmente en situaciones hiperdinámicas.

1.2.4. EL ÁREA VALVULAR AÓRTICA. LA FÓRMULA DE GORLIN

Principios físicos

Conforme a la ley de continuidad, la relación entre el flujo volumétrico de un fluido (Q) y su velocidad (v) sigue una relación del tipo:

$$Q = A \cdot v, \quad 1.12$$

donde A representa el área de sección transversal del tubo que atraviesa. La expresión 1.6 puede escribirse midiendo la diferencia de presión en cm de agua, de forma que adopta la forma:

$$v = \sqrt{2 \cdot g \cdot \Delta P}. \quad 1.13$$

Así se obtiene:

$$\Delta P = \frac{Q^2}{2 \cdot g \cdot A^2}. \quad 1.14$$

A su vez, reordenando,

$$A^2 = \frac{Q^2}{2g(\Delta P)} = \frac{Q^2}{44,3 \cdot C \cdot \sqrt{(\Delta P)}}, \quad 1.15$$

siempre que ΔP se exprese en mmHg y Q lo haga en ml/s. Esta constituye la fórmula de Gorlin, en la que $\sqrt{2g} = 44,3$ y C es un coeficiente empírico que, engloba los siguientes efectos: 1) las viscosidad de la sangre, 2) la geometría del orificio valvular aórtico (y sus implicaciones hidrodinámicas en forma de los coeficientes de velocidad y de contracción orificial), y 3) la conversión de las unidades de presión a mmHg. En el artículo original de Gorlin se asumió un valor de $C = 1$ para la válvula aórtica. El área valvular aórtica normal

tiene un tamaño de 2 a 4 cm².

Considerando que el período sistólico de eyección relativo al ciclo cardíaco es relativamente constante, Hakki y cols. introdujeron una simplificación empírica a la fórmula de Gorlin, de forma que:¹⁶⁵

$$AVA = \frac{GC}{\sqrt{\Delta P}}, \quad 1.16$$

donde GC representa el gasto cardíaco, expresado en l/m. Esta simplificación se validó en una población de 100 pacientes consecutivos con estenosis valvular mitral o aórtica.¹⁶⁵ No obstante, puesto que el período de eyección relativo es variable, Angel y cols. propusieron multiplicar el resultado de la fórmula anterior por 1,35 cuando la frecuencia cardíaca es superior a los 90 latidos por minuto.¹⁶⁶ No obstante, con la introducción de los cálculos hemodinámicos automatizados en el laboratorio de hemodinámica,¹¹⁶ estas simplificaciones han perdido vigencia.

Limitaciones teóricas

A pesar de estar basada en principios hidráulicos bien establecidos, la fórmula de Gorlin fue desarrollada a partir de simplificaciones conceptuales inexactas. En primer lugar, se asume la existencia de un flujo con un perfil completamente plano a través de toda la sección de la cámara de entrada (*supuesto de "perfil plano"*; Coeficiente de Velocidad [C_v]¹⁶⁷ = 1). Asimismo, presupone que el área valvular efectiva es equivalente al área anatómica del orificio estenótico (*supuesto de Coeficiente de Contracción Orificial* [C_c] = 1). Según este supuesto, las líneas de flujo ocuparían la totalidad de la sección de la válvula estenótica. Además, la fórmula de Gorlin asume una morfología circular del orificio estenótico. Sin embargo, la principal fuente de sobresimplificación de la fórmula se debe a la asunción de un flujo continuo, no pulsátil.

La naturaleza pulsátil de la circulación implica la necesidad de utilizar principios hidráulicos de regímenes inestacionarios en la elaboración de los modelos hemodinámicos circulatorios. En primer lugar, implica que ha de considerarse la energía empleada en aceleración convectiva en la zona proximal de la estenosis, así como las pérdidas energéticas debidas a fricción y turbulencia. Estos efectos implican que la diferencia de presión observada a ambos lados de la válvula estenótica sea inferior a la esperada en

condiciones de un estado estable de flujo laminar. Así, puede definirse un Coeficiente de Descarga (C_d) como:¹⁶⁸

$$C_d = \sqrt{\frac{\Delta P_{IDEAL}}{\Delta P_{REAL}}} . \quad 1.17$$

En función de lo hasta aquí expuesto, la estimación del área de una válvula estenótica a partir de los parámetros hemodinámicos obtenidos en presencia de flujo pulsátil debería hacerse según la expresión:¹⁶⁸

$$AVA = \frac{Q}{C_c} \sqrt{\frac{\frac{1}{2} \rho \left[1 - \left(\frac{v_1}{C_v v_2} \right)^2 \right]}{C_d^2 \left[(P_1 - P_2) - \rho \int_1^2 \frac{\partial v}{\partial t} \cdot \partial t \right]}} . \quad 1.18$$

Aunque la expresión es difícilmente aplicable a la práctica clínica, obsérvese su equivalencia con la expresión original de Gorlin (ecuación 1.15) si se desprecia tanto la velocidad prevalvular (v_1), como la aceleración local (término de la integral). De esta forma, la constante de Gorlin correspondería a:

$$K = \frac{44,3}{C} = \frac{\sqrt{\frac{1}{2} \rho}}{C_c \cdot C_d} . \quad 1.19$$

Pero además, la pulsatilidad del flujo circulatorio tiene una repercusión crucial sobre la cinética de la válvula aórtica estenótica. La válvula aórtica enferma esta constituida por una estructura semi-rígida que es obligada a abrirse y cerrarse durante cada ciclo cardíaco, y cuya forzante es generada por el flujo sanguíneo a su través. Puesto que la cinética de apertura valvular es un fenómeno puramente pasivo, cabría suponer que los cambios de flujo instantáneo durante la sístole se acompañarán, en menor o mayor medida, de cambios en el orificio valvular. Este fenómeno está poco estudiado debido a que gran parte de la teorías existentes sobre los índices de estenosis valvular han sido desarrolladas en simuladores artificiales que utilizan boquillas rígidas como análogos de válvula estenótica. Por su especial trascendencia fisiopatológica, las consecuencias de la dinámica producida por la válvula aórtica estenótica se tratará en profundidad más adelante.

Validación

En su publicación original, la fórmula de Gorlin se validó exclusivamente para el caso de la estenosis mitral. A algunos aspectos metodológicos de esta validación merecen ser comentados. El coeficiente empírico fue obtenido a partir de un análisis de regresión sobre una serie de pacientes con estenosis mitral reumática, en los que el área valvular anatómica fue estimada bien en autopsia o mediante "palpación digital intracardiaca".³⁷ Para ello, la presión auricular izquierda fue estimada a partir de la presión de enclavamiento capilar pulmonar y no fue medida de forma directa mediante cateterismo transeptal.³⁷ Es más, a la presión diastólica media del ventrículo izquierdo (P_2 para el caso de la estenosis mitral) se le asumió un valor constante para todos los pacientes de 5 mmHg, de forma que la diferencia de presión transmitral se obtuvo como Presión Capilar Pulmonar - 5 mmHg. El flujo transmitral se obtuvo a partir de una estimación un tanto singular del período diastólico de llenado: a 1 segundo se restó el tiempo sistólico de eyección (obtenido de un trazado arterial periférico).³⁷ Todas estas limitaciones conllevan una infraestimación tanto de la diferencia de presión transvalvular como del período diastólico de llenado.

Así, estudios posteriores han demostrado que el valor original de la constante $C=0,7$ del trabajo original estaba infraestimado, y que deben utilizarse valores de $C=0,85$ cuando la presión auricular izquierda se estima a partir de la presión de capilar pulmonar¹⁶⁹ y de $C=0,90$ cuando se mide de forma directa.¹⁷⁰

Desafortunadamente, nunca se han realizado trabajos de validación similares para la aplicación de la fórmula a la estenosis aórtica, probablemente por la dificultad de obtener estimaciones precisas *ex vivo* o a corazón parado del área anatómica real.³⁷

Mediante duplicadores hidráulicos pulsátiles, varios autores han probado la validez de la fórmula de Gorlin en modelos artificiales de orificio estenótico^{168,171-174} y en válvulas protésicas.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Si bien estos estudios han mostrado buena correlación entre el área derivada de los parámetros hemodinámicos y el área real, la tendencia general de la fórmula de Gorlin es a infraestimar el tamaño del orificio anatómico. El error de la medida se estima en aproximadamente $0,2 \text{ cm}^2$.¹⁷⁴

Aspectos técnicos

Los aspectos técnicos de la medida del gradiente transvalvular referidos previamente han de ser tenidos especialmente en cuenta para la aplicación de la fórmula de Gorlin. El gasto cardíaco proporciona una estimación adecuada del flujo transvalvular que se calcula como el volumen de eyección dividido por el período eyectivo expresado en segundos. El gasto cardíaco puede obtenerse por termodilución o por el método de Fick en el caso de estenosis aórticas aisladas, pero infraestima el flujo transvalvular en presencia de insuficiencia valvular significativa; en éste caso, el gasto angiográfico proporciona una estimación más exacta del flujo transvalvular.

1.2.5. CÁLCULO DEL ÁREA VALVULAR AÓRTICA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA-DOPPLER.

Bases teóricas

La posibilidad de estimar directamente la velocidad de la sangre a través del orificio aórtico pronto abrió la posibilidad de calcular el área valvular efectiva. Si en la expresión de Gorlin, ecuación 1.15, ΔP se sustituye por su equivalente en la ecuación de simplificada de Bernoulli (expresión 1.7), se obtiene:

$$AVA = \frac{VL}{PSE \cdot v_{media}}, \quad 1.20$$

donde VL representa el volumen latido, PSE el período sistólico de eyección, medido en segundos, y v_{media} la velocidad media transaórtica medida mediante Doppler continuo. Por primera vez, utilizando esta ecuación, pudo obtenerse una estimación del área valvular aórtica sin necesidad de realizar un cateterismo izquierdo, si bien la medida del volumen latido necesitaba de la introducción de un catéter de termodilución en el corazón derecho.^{176,177}

Sin embargo, pronto se observó que la medida del flujo a través de la válvula cardíaca también podía medirse de forma no invasiva utilizando una referencia anatómica como el tracto de salida del ventrículo izquierdo.¹⁷⁸ La utilización de una estimación del

flujo transvalvular en una zona de referencia permite entender fácilmente los principios de la ecuación de continuidad. Conforme a la ecuación 1.20, la conservación de la masa que atraviesa un orificio estenótico debe cumplir:

$$Q_1 = Q_2 \Rightarrow A_1 \cdot v_1 = A_2 \cdot v_2 \Rightarrow A_2 = \frac{A_1 \cdot v_1}{v_2}, \quad 1.21$$

donde A_2 y A_1 representan el área de sección del orificio valvular en la zona de referencia y v_2 y v_1 sus respectivas velocidades. Habitualmente, la zona de referencia se toma a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo, en la zona adyacente al anillo valvular donde se insertan las sigmoideas. El área transversal de esta región se calcula asumiendo una morfología circular, cuyo área se calcula a partir del diámetro medido con ecocardiografía bidimensional. La velocidad en esa región se mide con el Doppler pulsado, colocando el volumen de muestra en la misma región. Así, puede obtenerse la expresión de la ecuación de continuidad clínicamente utilizada:

$$AVA = \frac{\pi \cdot r^2 \cdot ITV_{TSVI}}{ITV_{Ao}}, \quad 1.22$$

donde ITV_{TSVI} y ITV_{Ao} designan la integral tiempo-velocidad del espectrograma del flujo a nivel del tracto de salida y a través de la válvula aórtica, respectivamente, y r el radio del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Varios trabajos han demostrado en modelos animales la exactitud del cálculo del flujo transvalvular mediante este método de Doppler pulsado.^{136,179,180} Si bien esta aproximación al flujo transvalvular podría realizarse a nivel de cualquier válvula cardíaca, estudios comparativos han demostrado que la máxima exactitud se obtiene cuando se utiliza el tracto de salida del ventrículo izquierdo.¹⁷⁹

El principio de la ecuación de continuidad es instantáneamente válido (salvo en sistemas con complianza), por lo que a partir de la relación de velocidades instantáneas en cualquier momento del ciclo cardíaco puede obtenerse el área valvular efectiva en ése momento. La utilización de las velocidades medias durante la eyección o las integrales velocidad-tiempo tanto en el numerador como en el denominador proporcionará una estimación, por tanto, de valores medios de área promediados para toda la sístole, en este sentido conceptualmente equivalentes a las que se obtienen con la fórmula de Gorlin.

La ecuación de continuidad (ecuación 1.20) no añade ningún coeficiente empírico

de contracción orificial; por tanto, el área obtenida con ésta expresión corresponderá al área valvular efectiva en la zona más estrecha de la *vena contracta*, puesto que es ahí donde se registra la máxima velocidad con el Doppler continuo. No obstante, existe consenso en que el área efectiva, al medir el área funcional, representa un índice más fisiológico de funcionamiento global de la dinámica valvular. Sin embargo, la existencia de un coeficiente de contracción orificial implícito en la fórmula de Gorlin (ver sección 1.2.4, página 54) implica que el área obtenidas mediante ecuación de continuidad sea habitualmente menor a la obtenida de forma invasiva.^{178,181-191}

Otra asunción de la ecuación de continuidad es que la estimación de la velocidad proximal de referencia obtenida mediante Doppler pulsado representa la velocidad real de toda la columna de sangre en la zona del tracto de salida del ventrículo izquierdo, proximal a la válvula. Para que este supuesto sea válido, es necesario que el flujo a este nivel adopte un perfil completamente plano y no parabólico; de lo contrario, la estimación de la velocidad proximal dependería de la localización del volumen de muestra dentro de la sección del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Existe evidencia discordante en la literatura acerca de la morfología del flujo a nivel subaórtico. Algunos autores han observado una asimetría dirigida hacia el septo interventricular en sujetos sin enfermedad valvular.¹⁹² En pacientes con estenosis aórtica, algunos estudios reproducen esta asimetría tanto antes^{193,194} como después de la sustitución valvular aórtica,¹⁹⁵ mientras otros autores han encontrado un perfil plano.¹⁹⁶ Hallazgos recientes sugieren que el perfil del flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo es función del flujo a su través,^{193,197} lo que puede constituir una fuente potencial de dependencia del flujo de las estimaciones de área (véase sección 5.1.3, página 158).

Validación

A pesar de estas limitaciones, un gran número de trabajos han demostrado la exactitud de la ecuación de continuidad, al ser comparada con el área obtenida mediante la fórmula de Gorlin utilizada durante el cateterismo cardíaco.^{178,181-191} Estos estudios mostraron coeficientes de correlación entre las dos técnicas de 0,83 a 0,89, obtenidos en un amplio rango de valores de área valvular. Se observaron valores ligeramente inferiores en un modelo animal de estenosis aórtica crónica bajo situaciones de flujo variable ($R=0,78$).¹³⁶ En modelos animales de estenosis supraaórtica aguda, el área obtenida mediante

la ecuación de continuidad también mostró excelente correlación con los valores directos obtenidos por planimetría de imágenes de ecografía bidimensional.¹⁹⁸ Los valores de la validación entre las técnicas son similares cuando la ecuación de continuidad se aplica a integrales velocidad-tiempo o a velocidades máximas instantáneas.^{162,178,188,199}

Asimismo, se ha validado la ecuación de continuidad mediante técnicas de referencia directa, en lugar de la fórmula de Gorlin. Utilizando un duplicador de flujo y boquillas intercambiables, Requarth y cols. demostraron un excelente acuerdo entre el área obtenida mediante la ecuación de continuidad y el orificio real del análogo valvular, si bien con una ligera infraestimación debido a la contracción orificial.¹³³ Asimismo, Perakis y cols., estudiaron *in vitro* el área anatómica de válvulas explantadas y compararon el área real medida por vídeo con el área obtenida mediante la ecuación de continuidad *in vivo* antes de la cirugía;²⁰⁰ obtuvieron un coeficiente de correlación entre ambas técnicas de 0,87. Estudios en duplicadores de flujo pulsátil también han confirmado una excelente correlación entre el área obtenida por la ecuación de continuidad y mediante la fórmula de Gorlin.^{168,201} Sin embargo, estos estudios han puesto de manifiesto que el supuesto de coeficiente de descarga constante, presente en la fórmula de Gorlin no se cumple en situaciones de bajo flujo.^{168,201} En estas condiciones, el área valvular obtenida mediante la ecuación de continuidad se aproxima más al área real usada en los simuladores.^{168,201}

Además de validar el área obtenida por ecuación de continuidad, varios trabajos clínicos han estudiado la posibilidad de predecir la severidad de la estenosis aórtica empleando parámetros Doppler más sencillos.^{141,143,162} Así, es conocido que salvo en situaciones clínicas de muy alto flujo, velocidades máximas transvalvulares superiores a 4,5 m/s permiten predecir un área valvular efectiva inferior a 0,8 cm², con una especificidad próxima al 95%.¹⁴¹ Probablemente el trabajo más demostrativo de la utilidad de las simplificaciones de la ecuación de continuidad proceda de Oh y cols.¹⁶² Estos autores analizaron una población seleccionada de forma prospectiva de 100 pacientes consecutivos en los que se realizó cateterismo cardíaco y estudio ecocardiográfico-Doppler en un intervalo de 24 horas. Confirmaron una especificidad del 93% del criterio de velocidad transaórtica máxima igual o superior a 4,5 m/s para predecir un área valvular efectiva $\leq 0,75$ cm²; sin embargo, la sensibilidad sólo alcanzó un 44%. Otros puntos de corte en el criterio de severidad basado en la velocidad máxima no permitieron obtener resultados mejores. Como era de esperar por su relación matemática, la predicción de

severidad basada en el gradiente medio transvalvular medido mediante Doppler adoleció de las mismas limitaciones que los criterios basados en la velocidad máxima: gran especificidad (94%) para el punto de corte de 50 mmHg pero escasa sensibilidad (40%). El mismo trabajo demostró la utilidad de un índice adimensional, “relación de integrales” o área valvular relativa (AVA_r) el cual se obtendría como:

$$AVA_r = \frac{ITV_{TSVI}}{ITV_{Ao}}. \quad 1.23$$

Los valores de sensibilidad y especificidad de este método fueron del 78% y 92%, respectivamente, utilizando como criterio de clasificación un $AVA_r < 0,25$.¹⁶² La ventaja de este índice radicaba en obviar la necesidad de medida del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Desde un punto de vista físico, el AVA_r expresa el tamaño del orificio aórtico como proporción del área de sección del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Griffith y cols. también analizaron la utilidad de los gradientes transvalvulares para predecir la severidad de la estenosis aórtica, definida ésta por el área valvular.²⁰² En una serie de más de 600 pacientes, el rendimiento diagnóstico de los gradientes fue extraordinariamente inexacto: nuevamente el valor predictivo positivo para el valor de 50 mmHg de gradiente medio fue muy alto, pero con muy baja sensibilidad. De especial significado clínico fue la demostración de incapacidad de predecir qué pacientes con gradientes bajos tenían un área inferior a 0,75 cm² puesto que no reunían características clínicas específicas. De hecho, estos pacientes tenían ventrículos más pequeños que los pacientes con gradientes más altos, así como fracción de eyección normal.²⁰² Estos hallazgos apoyan la necesidad de medir el área valvular mediante la ecuación de continuidad en todos los pacientes con un gradiente medio transvalvular inferior a 50 mmHg.

Aspectos técnicos y limitaciones

Como en cualquier otra técnica de imagen, la exactitud en los cálculos hemodinámicos es función de la intensidad de la señal y la calidad de la imagen.^{203,204} Debe prestarse atención en no confundir la imagen espectral del chorro de la estenosis aórtica con otros flujos sitólicos de alta velocidad (regurgitación mitral o tricúspide, por ejemplo), especialmente con la utilización de transductores ciegos. Asimismo, deben

promediarse al menos 3 latidos consecutivos en pacientes en ritmo sinusal, y al menos 6-10 en pacientes en fibrilación auricular.

La interrogación de la velocidad proximal en el tracto de salida del ventrículo izquierdo debe hacerse a una distancia de entre 0,5 y 1,5 cm del plano valvular, evitando la zona de convergencia y aceleración proximal. Por la presencia de "*aliasing*", la velocidad en el tracto de salida del ventrículo izquierdo puede ser difícil de estimar en presencia de estenosis subvalvular dinámica asociada. En estos casos, puede ser necesario utilizar otra zona del corazón como referencia.

Existe cierta controversia acerca de qué componente del espectrograma de Doppler pulsado en el tracto de salida del ventrículo izquierdo debe trazarse para estimar el volumen latido. Algunos trabajos clínicos han encontrado correlación máxima con el gasto cardíaco obtenido por termodilución cuando se estima la velocidad a partir del contorno externo del espectrograma.²⁰⁵⁻²⁰⁸ Este borde externo representa la velocidad máxima que alcanza algún elemento sanguíneo dentro del volumen de muestra del Doppler pulsado. Sin embargo, es conocido que la velocidad modal, identificada como el valor de máxima intensidad espectral y situada en el centro de la banda del espectrograma, es el parámetro que mejor se aproxima a la velocidad de la columna de sangre estudiada. Trabajos *in vitro*, bajo situaciones controladas, han confirmado que la velocidad modal del espectrograma del tracto de salida del ventrículo izquierdo es la que permite obtener de forma más exacta el valor del flujo transvalvular.^{209,210} Los casos en los que se observó una mejor exactitud de la medida utilizando el contorno externo de la envolvente podrían simplemente compensar la atenuación o el mal alineamiento del transductor Doppler con la dirección del flujo.²⁰⁵⁻²⁰⁸

Trabajos diseñados al efecto, han demostrado una aceptable reproducibilidad inter e intraobservador para la medida del área valvular mediante la ecuación de continuidad. En estudios secuenciales realizados de forma ciega por diferentes examinadores, el coeficiente de variación para la estimación de las velocidades proximal y distal es de aproximadamente un 3 - 5%.²¹¹ Sin embargo, la reproducibilidad de la medida del área de sección del tracto de salida del VI es significativamente menor por tratarse de una medida derivada de un diámetro. Este parámetro es así reconocido como el "talón de Aquiles" del método de la ecuación de continuidad, y actualmente se acepta una precisión de aproximadamente $\pm 0,1 \text{ cm}^2$ en las medidas del área valvular mediante ecuación de

continuidad (véase sección 5.4.1, página 201).

Se han probado varias estrategias para disminuir el error en la medida del tamaño del tracto de salida del ventrículo izquierdo. En primer lugar, se ha intentado obtener la medida del tamaño del tracto de salida del VI por planimetría directa de la sección a partir de imágenes de eje corto paraesternal.²¹² Sin embargo, esta medida es muy dependiente de la posición del plano de imagen en la longitud del tracto, por lo que es escasamente utilizada en la práctica clínica. Asimismo, la estimación del tamaño del tracto de salida en función de la superficie corporal del paciente tampoco ha demostrado exactitud suficiente para su aplicación clínica.^{199,213} También se ha sugerido la utilidad de la relación de las integrales velocidad-tiempo de la válvula mitral y la válvula aórtica, sin necesidad de medir ningún área seccional mediante ecocardiografía bidimensional, en ausencia de regurgitación aórtica o mitral.²¹⁴ Si bien en un trabajo la correlación del área estimada con ésta técnica con el área obtenida por la fórmula de Gorlin fue muy alta ($R=0,90$), su uso tampoco se ha generalizado.²¹⁴ En niños, se ha demostrado la utilidad de estimar el volumen latido mediante los diámetros derivados de ecografía Modo-M, mostrando estrecha correlación con el área obtenida por la fórmula de Gorlin.²¹⁵ En presencia de muy mala imagen ecocardiográfica, puede utilizarse el abordaje transesofágico para medir el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo.²¹⁶

Recientemente se ha desarrollado una técnica que permite estimar el flujo total en una zona de interés mediante Doppler color, carente de las limitaciones de dependencia de ángulo y necesidad de medir el área de sección en la zona de referencia.²¹⁷ Esta técnica ha sido aplicada con éxito para obtener la estimación del flujo transvalvular en estenosis aórticas y proporciona cálculos muy fiables del área valvular en estudios animales.²¹⁸ Hacen falta estudios clínicos para conocer el valor definitivo del Doppler-color automatizado en la obtención del área valvular por la ecuación de continuidad. Asimismo, se han desarrollado técnicas de postprocesado "*on line*" de los espectrogramas Doppler en tiempo real.^{219,220} Estos sistemas reconocen la envolvente de los espectrogramas de forma semi-automática y permitirían resolver esta fuente de variabilidad del método. Sin embargo, hacen falta trabajos clínicos para conocer el papel definitivo de esta técnica a la cabecera del paciente (véase sección 5.2.3, página 187).

1.2.6. MEDIDA DIRECTA DEL ORIFICIO VALVULAR ANATÓMICO MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN

La estenosis hemodinámica inducida por obstrucciones intracardiacas o vasculares es fácilmente interpretable en términos anatómicos como el área de sección. La descripción, en términos absolutos o relativos, de la sección vascular es extremadamente intuitiva y se expresa en unidades de medida de fácil comprensión (cm^2). Así, el diámetro luminal mínimo o el porcentaje de estenosis luminal como parámetros de estenosis coronaria representan ejemplos claros de severidad anatómica. Sin embargo, la caracterización de las estenosis hemodinámicas es mucho más compleja en las válvulas cardíacas que en las arterias coronarias. Incluso en válvulas explantadas la medida directa del tamaño orificial de la válvula aórtica o mitral es casi imposible, lo que explica las dificultades en validar los índices hemodinámicos indirectos.

No obstante, el intento de obtener medidas directas del área de sección valvular aórtica es tan antiguo como la existencia de las técnicas de imagen cardíaca y ha evolucionado siguiendo un curso paralelo al progreso de la resolución de las distintas técnicas de imagen. La ecocardiografía modo-M permitió demostrar una cierta correlación entre la máxima distancia de separación de las cúspides sigmoideas y el grado de severidad de una estenosis aórtica observada en cirugía.²²¹ Sin embargo, la medida de la separación de las cúspides en modo-M es difícil de obtener en un gran número de pacientes, pero se vio facilitada por la aparición de la ecocardiografía bidimensional.²²¹ Poco tiempo después, dos estudios señalaron la importancia del ángulo de incidencia del ultrasonido en relación con el plano valvular y demostraron la baja capacidad de predicción de la medida de la distancia de separación de las cúspides valvulares con los hallazgos hemodinámicos y quirúrgicos.^{222,223} Con equipos de mayor calidad de imagen y resolución, los resultados fueron menos desalentadores: Godley y cols, en 1981, pudieron medir la separación máxima de las cúspides valvulares en un 97% de 81 pacientes adultos con estenosis aórtica. En este trabajo, una medida inferior a 8 mm se asoció a un valor predictivo positivo del 87% de presentar una estenosis aórtica severa por cateterismo cardíaco.²²⁴ Un año antes, DeMaria y cols. habían obtenido resultados similares.²²⁵

En el mismo trabajo de Godley y cols, los autores intentaron realizar una planimetría directa del orificio aórtico en el plano paraesternal de eje corto;²²⁴ si bien la

medida sólo fue posible en el 13% de los pacientes, se observó una correlación excelente con el área medida por la fórmula de Gorlin ($R = 0,87$).²²⁴ Recientemente se ha vuelto a estudiar el valor de la planimetría valvular aórtica obtenida por ecocardiografía transtorácica.²²⁶ Para ello, se estudiaron 42 pacientes consecutivos, en 32 de los cuales (72%) fue posible medir el área del orificio valvular. La fiabilidad de los valores obtenidos por ecografía transtorácica fue excelente, mostrando una correlación de $R = 0,98$, $0,90$ y $0,89$ con las medidas obtenidas por ecocardiografía multiplano, ecocardiografía-Doppler (ecuación de continuidad) y cateterismo cardíaco, respectivamente. La incorporación de la modalidad de segundo armónico tisular en la ecocardiografía bidimensional ha supuesto una notable mejoría en la calidad de la imagen y, por tanto, en la visualización de las estructuras cardíacas;²²⁷ el papel de este avance en la medida del área valvular por planimetría está por determinar.

La ecocardiografía transesofágica, por su proximidad anatómica y ausencia de interposición de aire pulmonar, permite visualizar la válvula aórtica con excelente definición. Utilizando sondas monoplaneo pudo obtenerse una medida fiable del área valvular en 20 de 24 pacientes con estenosis valvular.²²⁸ Un estudio posterior demostró resultados similares y puso de manifiesto la utilidad añadida de la medida transesofágica del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo.²²⁹ La utilización de sondas multiplanares permite obtener secciones transversales más precisas, puesto que el plano de visualización puede ajustarse en función de la imagen. Gran número de trabajos han demostrado la ventaja de las sondas multiplanares en la medida del área valvular anatómica, hasta el punto de ser una técnica actualmente recomendada en la práctica clínica.^{216,230-233} Como síntesis de éstos trabajos, puede estimarse una aplicabilidad de la planimetría por ecocardiografía transesofágica entre el 90 y el 95%, sólo dificultada por la presencia de extensa calcificación que puede impedir la visualización de la porción más anterior del orificio aórtico debido a la atenuación ultrasónica.²³³

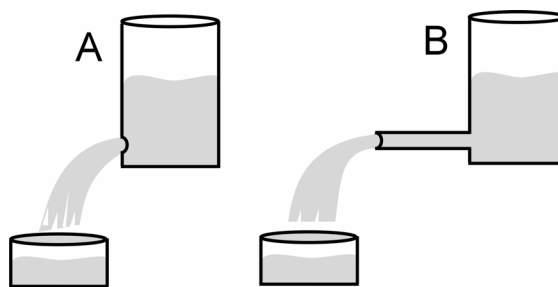
Sin embargo, la ecocardiografía bidimensional es una técnica tomográfica que implica la obtención de representaciones planares del orificio aórtico. Dada la conformación sistólica de las sigmoideas aórticas, la estimación del orificio valvular mínimo implica la obtención de la imagen justo a nivel del borde aórtico de las sigmoideas, algo que puede ser especialmente difícil por la traslación de la base cardíaca durante la sístole. Además, el plano del orificio no necesariamente ha de estar orientado en

la misma dirección que el plano de la imagen, a pesar de utilizarse sondas multiplanares. Con esta base, debería resultar de mayor exactitud la planimetría realizada sobre imágenes tridimensionales que se obtienen por reconstrucción informática de múltiples planos de sección. Esta técnica ha sido utilizada para medir el área del orificio aórtico, inicialmente con un fin descriptivo,²³⁴ y posteriormente ha sido bien validada con otras técnicas de referencia.^{235,236} Recientemente se ha obtenido mejor correlación con el área obtenida de forma invasiva de la planimetría tridimensional que con la fórmula de continuidad o la planimetría transesofágica bidimensional.²³⁶

Otras técnicas de imagen cardíaca de alta resolución también han permitido obtener representaciones biplanares de la válvula aórtica sobre las que es factible la medida directa del área valvular. Tanto la ecografía intravascular, utilizando sondas de frecuencia intermedia colocadas en la aurícula derecha,^{237,238} como la tomografía axial computarizada²³⁹ y la resonancia magnética nuclear^{240,241} han permitido estimar el área valvular anatómica de forma fiable y reproducible. Sin embargo, la escasa disponibilidad de estas técnicas ha impedido todavía su generalización a la práctica clínica.

A pesar de los buenos resultados observados para la medida directa del orificio valvular por planimetría, existen importantes limitaciones teóricas que deben ser consideradas. En primer lugar, el área valvular podría ser variable durante la eyección, por lo que la obtención de un área valvular instantánea meso-sistólica puede representar una simplificación excesiva de la significación real de la obstrucción. Asimismo, el orificio aórtico puede no ser necesariamente plano, sino presentar una conformación tubular, especialmente en las estenosis aórticas degenerativas-calcificadas. En tal caso, la significación hemodinámica de la obstrucción no puede caracterizarse exclusivamente por el tamaño anatómico del orificio, y los índices hemodinámicos funcionales podrían ser más exactos. De hecho, la discrepancia entre el grado anatómico de estenosis luminal y su significación para la perfusión miocárdica es un hecho bien establecido de la fisiología de la circulación coronaria. Por último nunca la absoluta totalidad del orificio valvular está ocupado por el chorro del flujo y el área valvular *efectiva* siempre es ligeramente menor que la *anatómica*.

1.2.7. LA RESISTENCIA VALVULAR AÓRTICA COMO ÍNDICE DE SEVERIDAD



Principios hemodinámicos

Según el modelo de área valvular, expresado, por ejemplo, a través de la fórmula de Gorlin, el gradiente de presión transvalvular es proporcional al cuadrado del flujo que pasa a través del orificio estenótico; es decir,

$$\Delta P = f(Q^2). \quad 1.24$$

Figura 1.12 Modelos hidráulicos de orificio plano (A) y tubo (B), correspondientes a los modelos hidráulicos de Torricelli y Poiseuille, respectivamente. Ambos modelos conllevan modelos matemáticos diferentes de la relación presión-flujo.

Esta relación, conforme a los principios teóricos de Torricelli, que modeliza la dinámica de un fluido turbulento a través de un *orificio* estenótico. Sin embargo, la relación ΔP - Q ha sido escasamente estudiada en la práctica clínica (véase sección 1.2.4, página 54). Poco antes del artículo original de Gorlin y Gorlin, se desarrollaron modelos matemáticos alternativos de esta relación en las estenosis valvulares.^{90,91} Dow y Silver introdujeron el concepto de resistencia valvular como "índice de estenosis", basado en el modelo hidráulico de Poiseuille de un flujo laminar a través de un *tubo* estenótico (véase Figura 1.12). En estas condiciones, la relación entre la diferencia de presión y el flujo es completamente lineal, y, al igual que en su equivalente eléctrico, la resistencia valvular se calcula como el cociente directo entre ambos términos:

$$RVA = \frac{\Delta P}{Q}. \quad 1.25$$

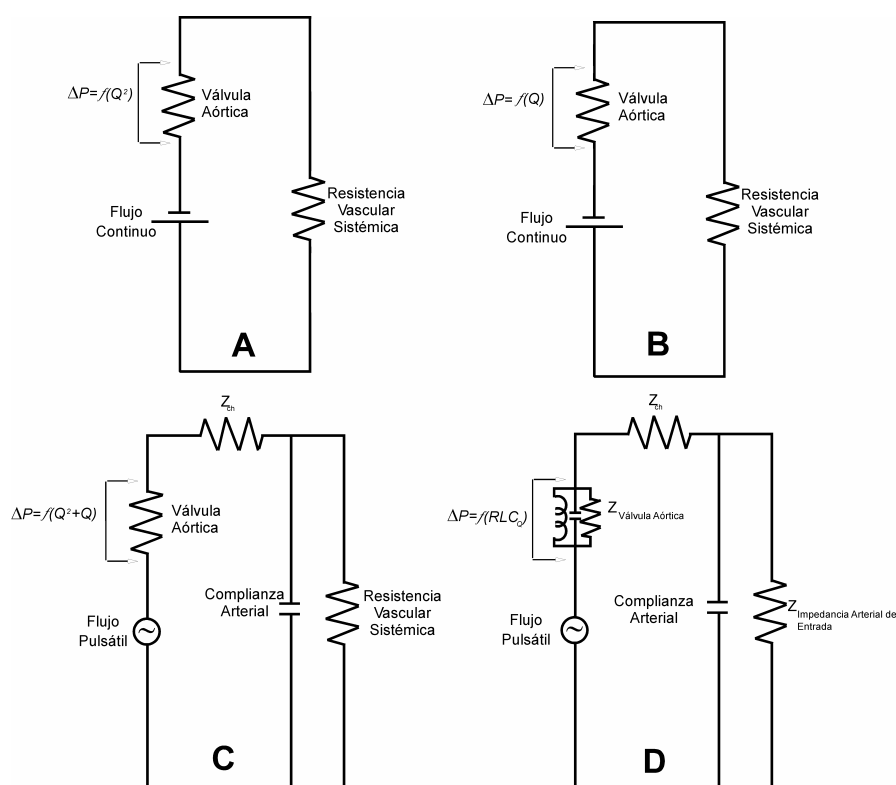


Figura 1.13 Equivalentes circuitales de los distintos modelos hemodinámicos de estenosis aórtica. El ventrículo izquierdo (VI) se representa como el generador colocado a la izquierda del circuito, y el flujo discurre en sentido horario. **A.** Modelo de área valvular aórtica. Sólo se considera el flujo estacionario, y, por lo tanto el VI se representa como un generador de corriente continua. La válvula aórtica se corresponde con una resistencia exponencial. **B.** Modelo de resistencia valvular, idéntico al previo pero la válvula corresponde a una resistencia lineal. **C.** Modelo de cuatro elementos basado en el símil circulatorio del Windkessel.²⁴² El VI equivale a un generador de flujo pulsátil y la válvula aórtica está en serie con la impedancia característica aórtica y con la resistencia vascular sistémica. También se considera la complianza de la aorta ascendente. La relación presión-flujo tiene tanto un componente exponencial como lineal. **D.** Modelo más complejo y peor definido basado en datos de dinámica de fluidos. La válvula actúa como un elemento *RLC* (resistencia-capacitancia-inductancia) situado en un modelo de Windkessel extendido. En este modelo, la relación presión-flujo tiene que ser determinada empíricamente.

Los equivalentes circuitales de los modelos hidráulicos utilizados para definir la severidad de la estenosis aórtica se esquematizan en la Figura 1.13. En el sistema cegesimal la resistencia valvular se expresa en $\text{dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, siempre que el gradiente de presión transvalvular se exprese en $\text{dinas} \cdot \text{cm}^{-2}$, para lo cual es necesario multiplicar la medida en milímetros de mercurio por $1.333 \text{ dinas} \cdot \text{cm}^{-2} / \text{mmHg}$. De la fórmula 1.25 se deduce que:

$$\Delta P = f(Q), \quad 1.26$$

por lo que los conceptos de área y resistencia valvular son, necesariamente, excluyentes. Así, si se analiza la hidráulica valvular ante condiciones variables de flujo, la variación de uno de los índices implica estabilidad en el otro, y viceversa. Por tanto, la selección de un modelo u otro podría discernirse mediante el análisis de la relación gradiente-flujo ante condiciones hemodinámicas cambiantes. Desde esta aproximación, pero sin apoyo experimental alguno, la resistencia valvular fue ampliamente discutida poco tiempo después de su introducción, tanto por Gorlin y Gorlin,³⁷ como por autores posteriores;²⁴³ la hipótesis predominante entonces era que el área valvular permanecería más estable ante flujos variables. En una época en la que el área anatómica se valoraba como el índice mas apreciable de severidad de estenosis, la familiaridad de su concepto y sus unidades contribuyó de forma determinante a establecer el predominio del modelo de Gorlin sobre el modelo de resistencia valvular.^{244,245}

No obstante, desde entonces un gran número de estudios han puesto de manifiesto la ausencia de estabilidad de la fórmula de Gorlin ante condiciones variables de flujo y han llevado en la última década a varios a autores a replantear la utilidad de la resistencia valvular como índice de severidad.^{244,245} Puesto que gran parte de los trabajos comparativos entre los índices de severidad hemodinámica han estudiado su estabilidad ante modificaciones de flujo,²⁴⁵⁻²⁴⁹ estos trabajos se analizan en profundidad en la sección 5.1 (página 153).

El cálculo de la resistencia valvular requiere de las mismas medidas hemodinámicas que la fórmula de Gorlin: el flujo transvalvular medio durante la sístole, expresado como el volumen latido dividido por el período sistólico de eyección y el gradiente transaórtico sistólico medio. Con objeto de simplificar su cálculo a partir de las medidas obtenidas durante el cateterismo cardíaco, se ha propuesto una fórmula que utiliza el gradiente transvalvular pico y la asunción de que la eyección ocupa el 40% del ciclo cardíaco de forma constante.²⁵⁰ Si bien esta fórmula es exacta,²⁵⁰ su utilización ha sido escasa debido a que la mayor parte de los polígrafos de cateterismo cateterismo cardiaco han sido ya informatizados y ofrecen medidas automáticas de gradiente medio, volumen latido y periodo de eyección.

Es importante señalar que la definición de resistencia valvular es instantáneamente

válida y puede aplicarse tanto a medidas puntuales de presión y flujo como a medidas promediadas durante toda la sístole.

Validación de la resistencia valvular aórtica

El área valvular aórtica es un índice hemodinámico con un equivalente anatómico evidente que corresponde al área mínima de sección del orificio valvular. Por tanto, es fácilmente modelable en estudios experimentales y los estudios de validación *in vitro* son fáciles de llevar a cabo. Sin embargo, no existe un correspondiente anatómico para la resistencia valvular. Al tratarse de un índice exclusivamente hemodinámico no pueden diseñarse análogos *in vitro* para los estudios de simulación. La validación deberá hacerse, por tanto, con el área valvular como “patrón oro” de severidad.

De sus respectivas fórmulas se deduce que la relación entre la resistencia y el área valvular no puede ser lineal, sino exponencial. Los trabajos que han explorado la relación entre ambos índices siempre han observado una relación de este tipo, cuando se ha estudiado resistencia valvular como índice para caracterizar la válvula aórtica nativa,^{172,243-245,247,248,251-253} protésica^{254,255} o la válvula mitral.²⁵⁶ En válvulas aórticas nativas, se obtienen coeficientes de correlación exponencial entre el área y la resistencia valvular de $R = 0,80$ a $0,85$.²⁵²

Aunque estos valores de coeficiente de correlación en números absolutos podrían parecer altos, son llamativamente bajos dado que ambos índices se calculan a partir de exactamente las mismas medidas de presión y flujo. La ausencia de correlación perfecta entre la resistencia y el área valvular son consecuencia de una mala interpretación matemática de las definiciones de ambos índices. De sus fórmulas se deduce que nunca podrá obtenerse una correlación exacta entre ambos índices, puesto que a un mismo área corresponden distintos valores de resistencia, en función del flujo transvalvular. Esta triple relación entre los índices no ha sido estudiada *in vivo* y constituye uno de los objetivos del presente estudio. Como se demuestra en la sección 3.6 (página 115), una aproximación más exacta de la relación entre la resistencia y el área valvular puede obtenerse si se expresa en función del gradiente de presión.

Obtención mediante ecocardiografía-Doppler de la resistencia valvular aórtica

Como se detalló previamente, mediante ecocardiografía Doppler es fácil obtener medidas exactas del flujo y del gradiente de presión transvalvular. A partir de ellas la resistencia valvular se calcula de forma no invasiva, como:

$$RVA = \frac{\Delta P}{Q} = \frac{\overline{\Delta P}}{\overline{Q}} = \frac{\overline{4 \cdot v_{Ao}^2}}{\pi \cdot r_{TSVI}^2 \cdot \overline{v_{TSVI}}} \cdot 1.333, \quad 1.27$$

donde $\overline{v_{TSVI}}$ representa la velocidad media en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Utilizando esta expresión, Ho y cols. han demostrado una muy buena correlación con la resistencia valvular aórtica obtenida mediante cateterismo cardíaco ($R=0,85$).²⁵⁷ Desde entonces, otros autores han calculado la resistencia valvular mediante ecocardiografía-Doppler y confirmado su relación curvilínea con el área valvular obtenida mediante la ecuación de continuidad.^{246,253}

Siendo la definición de resistencia valvular válida instantáneamente, puede asumirse que el gradiente transvalvular sistólico máximo tiene lugar de forma simultánea con el flujo transvalvular máximo, por lo que puede calcularse a partir de las medidas instantáneas de velocidad del chorro aórtico ($v_{Ao\max}$) y del tracto de salida del ventrículo izquierdo $v_{TSVI\max}$.²⁵⁸

$$RVA = \frac{\Delta P}{Q} = \frac{\Delta P_{\max}}{Q_{\max}} = \frac{4v_{Ao\max}^2}{\pi \cdot r_{TSVI}^2 \cdot v_{TSVI\max}} \cdot 1.333. \quad 1.28$$

1.2.8. EL ÍNDICE DE PÉRDIDA DE TRABAJO VENTRICULAR IZQUIERDO

Bases hemodinámicas

Introducido por Tobin y colaboradores en la década de los 60,²⁵⁹ el índice de pérdida de trabajo-latido ventricular izquierdo ("*percentage of left ventricular stroke-work loss*") representa una caracterización de la estenosis valvular en términos "energéticos", en

lugar de hacerlo en función de la relación presión-volumen.

La física define el trabajo como el producto de la fuerza (F) por el desplazamiento (o distancia) que se produce en dirección a la fuerza (L):

$$W = F \cdot L . \quad 1.29$$

El trabajo así obtenido se expresa en ergios en el sistema cegesimal y en julios en el sistema internacional (1 julio= 10^7 ergios). En sistemas hidráulicos, el trabajo se obtiene sustituyendo F y L por sus equivalentes medidas expresadas por unidad de superficie (S):

$$W = (P \cdot S) \cdot \frac{Vol}{S} , \quad 1.30$$

ya que $F = \text{Presión } (P) \cdot S$ y $L = Vol/S$, Vol designando el volumen. Por tanto:

$$W = P \cdot Vol . \quad 1.31$$

Si $Vol = Q \cdot dt$, para toda la eyección,²⁶⁰

$$W \text{ Latido}_{TOTAL} = \int_0^{VL} P \cdot Vol \cdot dVol = \int_0^T P \cdot Q \cdot dt , \quad 1.32$$

donde VL designa el volumen latido del ventrículo izquierdo y T el tiempo de eyección expresado en segundos.

La expresión 1.32, que define el trabajo en función de la presión y el volumen tiene un significado especialmente relevante en fisiología cardiovascular. Si ambas variables se miden en el ventrículo izquierdo, el trabajo obtenido representa el área comprendida dentro de las curvas de presión-volumen, o lo que es lo mismo, el consumo miocárdico de oxígeno.²⁶¹⁻²⁶³

El trabajo así expresado representa trabajo externo, el cuál, a su vez, puede expresarse con un componente debido al flujo continuo y estable ("*steady*"):

$$W \text{ Latido}_{CONTINUO} = \bar{P} \cdot VL , \quad 1.33$$

y otro al componente pulsátil:

$$W \text{ Latido}_{PULSÁTIL} = W \text{ Latido}_{TOTAL} - W \text{ Latido}_{CONTINUO} . \quad 1.34$$

De esta forma, es posible desglosar las fuentes hemodinámicas del consumo de oxígeno del corazón en función de su componentes.

Ahora bien, en presencia de una estenosis aórtica, parte del trabajo ventricular izquierdo se pierde en vencer la estenosis valvular, de forma que, si despreciamos el componente pulsátil de la definición de trabajo:

$$W \text{ Latido}_{TOTAL} = W \text{ Latido}_{EFECTIVO} + W \text{ Latido}_{PERDIDO} = \overline{P_{Ao}} \cdot VL + (\overline{P_{VI}} - \overline{P_{Ao}}) \cdot VL . \quad 1.35$$

Si se expresa el trabajo-latido perdido en función del trabajo-latido total en tanto por ciento:

$$\%W \text{ Perdido por Latido} = \frac{W \text{ Latido}_{PERDIDO}}{W \text{ Latido}_{TOTAL}} \cdot 100 = \frac{\overline{\Delta P}}{\overline{P_{VI}}} \cdot 100 , \quad 1.36$$

puesto que se anulan los $VolLatido$ del numerador y denominador. Esta fórmula define el índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo ("*left ventricular stroke work loss index*"). La ventaja de este índice así obtenido es que puede calcularse exclusivamente en función de medidas de presión, sin la necesidad de medir el flujo transvalvular.

Métodos de cálculo

Utilizando la metodología original de Tobin y colaboradores, el índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo se calcula de forma directa a partir de los registros de presión en la aorta y en el ventrículo izquierdo obtenidos, mediante cateterismo cardíaco izquierdo.^{259,264,265} Al no considerarse el flujo transvalvular, a diferencia del área valvular efectiva, el cateterismo derecho no es necesario. Dos estudios *in vitro* avalan esta metodología.^{172,260}

Más interesante es su derivación de forma no invasiva a partir de estimaciones hemodinámicas obtenidas por ecocardiografía-Doppler:

$$\text{Índice de Pérdida de Trabajo Ventricular Izquierdo} = \frac{\overline{\Delta P}}{\overline{\Delta P} + \overline{P_{A_s}}} \cdot 100 , \quad 1.37$$

donde PA_s hace referencia a la presión arterial sistólica y $\overline{\Delta P}$ representa el gradiente medio de presión transvalvular. Algunos autores han calculado este índice de forma no invasiva,^{164,246} si bien su validación frente a las medidas de cateterismo cardíaco no ha sido realizada.

Validación

El igual que ocurre con la resistencia valvular, no existe un equivalente anatómico con el que validar el índice de pérdida de trabajo ventricular. La única comparación posible es con el orificio anatómico real y el área calculada con la fórmula de Gorlin. El trabajo original de Tobin y colaboradores analizó la asociación entre estos dos índices en una población de 49 pacientes con estenosis aórtica, y obtuvieron una correlación lineal entre ellos de $R = -0,79$.²⁵⁹ Sin embargo, de sus respectivas fórmulas se deduce que la asociación entre el índice de pérdida de trabajo ventricular y el área valvular no ha de ser lineal sino exponencial, y así se demostró años más tarde en estudios de simulación.²⁶⁰ En estos trabajos se demuestra que sólo puede obtenerse una correlación lineal entre los índices previa transformación logarítmica del índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo, de forma que:

$$AVA = 4,82 - 2,39 \cdot (\log(IPTVI)), \quad 1.38$$

donde $IPTVI$ representa el índice de pérdida de trabajo ventricular y AVA el área valvular.²⁶⁰ Utilizando esta aproximación, la correlación entre ambos índices obviamente mejora hasta $R = -0,94$, con un error estándar de la estimación de $0,029 \text{ cm}^2$.²⁶⁰

Interpretación clínica del índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo

Desde un punto de vista clínico caben varias interpretaciones clínicas de este índice. La formulación matemática lo define como el componente energético empleado por el ventrículo izquierdo en abrir y mantener abierta la válvula aórtica durante la eyección.¹⁶⁴ La obstrucción a la eyección representa una fuente de disipación de energía en forma de calor que en estenosis críticas puede representar hasta un 40 - 50% del trabajo eyectivo total.²⁶⁰ Sin embargo, de la expresión 1.37, se deduce también que el índice de pérdida de trabajo ventricular representa una normalización del gradiente medio de presión

transvalvular por la presión arterial sistólica. Trabajos experimentales han analizado la influencia de este factor sobre los índices de estenosis aórtica y han demostrado como la hipertensión arterial puede influir en la estimación del gradiente transvalvular.²⁶⁶ Asimismo, la adaptación de la circulación periférica a la estenosis a la eyección del ventrículo izquierdo es un hecho bien conocido; el pulso *parvo* y *tardo* de la estenosis aórtica es, así, un signo clásico de severidad hemodinámica.³¹ En cierto sentido, pacientes con valores más bajos de presión arterial sistólica, para idéntico valor del gradiente medio transvalvular, posiblemente padecerían grados más avanzados de severidad hemodinámica. En estos casos el índice de pérdida de trabajo ventricular que aumentaría paulatinamente a medida que la adaptación periférica y la severidad de la estenosis valvular progresasen (véase sección 5.4, página 200).

1.2.9. OTROS ÍNDICES DE SEVERIDAD BASADOS EN ECOCARDIOGRAFÍA-DOPPLER

Antes de la introducción de la técnica Doppler, algunos autores intentaron obtener medidas no invasivas de severidad hemodinámica, especialmente en poblaciones pediátricas. Así, Seitz y cols. se basaron en la prolongación del tiempo sistólico de eyección que tiene lugar en presencia de estenosis aórtica.²¹⁵ Según su trabajo, puede obtenerse una relación empírica de la forma:

$$AVA = \frac{VL}{PSE} \cdot 7, \quad 1.39$$

donde *VL* representa el volumen latido obtenido mediante ecocardiografía modo-M y la fórmula de Teicholz y expresado en cm³ y *PSE* el período sistólico de eyección expresado en s·min⁻¹ relativo a la frecuencia cardiaca. Utilizando esta ecuación, los autores demostraron una correlación aceptable (R= 0,87) con el área valvular obtenido mediante la fórmula de Gorlin en 33 niños.²¹⁵

También en una población infantil Gutgesell y cols. estudiaron el valor de la ecocardiografía modo-M para predecir el gradiente transvalvular.²⁶⁷ Trabajos previos habían demostrado que el estrés sistólico del ventrículo izquierdo puede obtenerse a partir de:²⁶⁷

$$P_{VI} = 255 \cdot \frac{h_{VI}}{DTSVI}, \quad 1.40$$

donde h_{VI} representa el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y $DTSVI$ su diámetro telesistólico medido a nivel de los músculos papilares. El gradiente transvalvular podría obtenerse como P_{VI} menos la presión arterial sistólica medida con esfigmomanometría. Estos autores encontraron una correlación de $R=0,62$ con el gradiente transvalvular medido según la fórmula de Bernoulli y de $R=0,50$ con el gradiente transvalvular medido de forma invasiva.²⁶⁷

Mayor aplicación clínica ha tenido la *relación fracción de acortamiento-velocidad* como índice de severidad de estenosis aórtica, y su valor ha sido ampliamente estudiado.^{213,268,269} Si bien el área valvular obtenida mediante la ecuación de continuidad está bien aceptada, en una pequeña proporción pacientes no es aplicable por dificultad en la medida del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo o de su integral Doppler tiempo-velocidad. Por ello, un equivalente del flujo transvalvular puede obtenerse a partir de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo ($\%FAC$), obtenida mediante ecocardiografía modo-M.²⁶⁸

$$\text{Índice Acortamiento-Velocidad} = \frac{\%FAC}{\Delta P_{\max}} = \frac{\%FAC}{4 \cdot V_{\max}^2}. \quad 1.41$$

Conforme a esta definición, deben obtenerse valores próximos a los valores del área valvular efectiva. No obstante, la correlación entre ésta y el índice de acortamiento-velocidad ha sido variable en los distintos estudios. En el trabajo original, Mann y cols. encontraron una correlación de $R=0,88$, con valores ligeramente superiores del índice acortamiento-velocidad que de área valvular (diferencia media= 0.1 cm^2).²⁶⁸ Sin embargo, en una serie posterior de validación prospectiva, la correlación entre el índice de acortamiento-velocidad y el área valvular fue sensiblemente menor: $R=0,29$ y $R=0,22$ para los valores de área obtenidos mediante ecocardiografía Doppler y mediante cateterismo cardíaco, respectivamente.²¹³ Recientemente se ha publicado un nuevo estudio de validación de este índice.²⁶⁹ En una serie de 56 pacientes referidos a cateterismo cardíaco, Karpuz y cols. encontraron una correlación del índice de acortamiento-velocidad con el área valvular mediante la fórmula de Gorlin de $R=0,79$.²⁶⁹

Si bien estos índices simplificados pueden ser útiles de forma ocasional, su

aplicación rutinaria es inhabitual. Los índices hemodinámicos clásicos del área y el gradiente transvalvular sistólico medio son métodos robustos y bien validados, cuyo valor clínico ha quedado establecido no sólo en estudios comparativos con técnicas de referencia, sino también en estudios pronósticos longitudinales.

1.2.10. NUEVOS ÍNDICES HEMODINÁMICOS DE ESTENOSIS AÓRTICA: EL MODELO CIRCULATORIO GLOBAL

La demostración de dependencia del flujo tanto de los índices clásicos de estenosis aórtica (área y gradiente transvalvular sistólico) como de los índices alternativos (resistencia valvular e índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo) ha llevado a varios investigadores a cuestionar la validez de los supuesto hemodinámicos sobre los que se basan. Partiendo de aproximaciones teóricas y experimentales más exactas, en los últimos 5 años se han desarrollados índices de severidad con indudables ventajas teóricas.^{242,270} Además, la hemodinámica básica ha aportado nueva evidencia teórica de la interacción entre los distintos elementos que componen el sistema cardio-circulatorio. Estos conocimientos han proporcionado un nuevo marco para establecer modelos hidráulicos completos que han permitido comprender la influencia de unos elementos sobre otros.

Al igual que en los índices convencionales, el desarrollo de estos nuevos índices de severidad hemodinámica nace del estudio en profundidad de la relación presión-flujo que tiene lugar en la válvula aórtica. Los trabajos teóricos y experimentales *in vitro* realizados por Clark durante la década de los 70 han proporcionado la base matemática para la elaboración de análisis de fluidos más complejos.²⁷¹⁻²⁷⁴ Según los modelos de este autor, el gradiente de presión transvalvular viene definido por:

$$\overline{\Delta P} = \frac{\rho \overline{Q}^2}{2C_d^2 A V A^2} \cdot \left[1 - \left(\frac{A V A}{A_{TSVI}} \right)^2 \right], \quad 1.42$$

donde C_d representa el coeficiente de contracción orificial y A_{TSVI} representa el área de sección de la cámara proximal de la válvula aórtica. De esta y otras expresiones de este autor se deduce que:^{271,272}

$$\Delta P = f(Q^2 + Q). \quad 1.43$$

Así, la relación instantánea entre la diferencia de presión transvalvular y el flujo contiene un término lineal y otro exponencial. La severidad de la lesión obstructiva estaría caracterizada por dos coeficientes de forma que:^{242,275}

$$\Delta P = AQ + BQ^2, \quad 1.44$$

donde A y B representan el coeficientes "geométrico" e "hidráulico" de estenosis valvular, respectivamente.²⁴² A esta relación presión-flujo se llega de la modelización de la válvula aórtica como una sucesión de elementos finitos estenóticos, cuya orificio es variable.²⁷⁵ De la expresión 1.44 se deduce que: 1) se incluyen tanto los supuestos del modelo de Gorlin como los del modelo de resistencia valvular (o lo que es lo mismo, se combinan los principios de Pouseuille y Torricelli en una sola ecuación); 2) la ecuación es instantáneamente válida, por lo que puede aplicarse para un momento de la eyección así como para valores promediados holosistólicos; y 3) la presencia de dos coeficientes en la expresión equivale a dos grados de libertad, y, por lo tanto, ha de resolverse conociendo los valores en dos instantes distintos, o, mejor, conociendo los valores promediados en dos situaciones de distinto flujo transvalvular.²⁴²

Esta metodología se complica por el problema añadido de la imposibilidad de obtener medidas de flujo transvalvular instantáneo en humanos *in vivo* mediante cateterismo cardíaco. Sin embargo, es posible obtener estimaciones del gasto cardíaco a partir de catéteres de presión, en función de parámetros de modelos circulatorios como el Windkessel.²⁷⁶ Haciendo uso de estos principios, el flujo transvalvular puede expresarse en función de la complianza de la aorta (C) y de la resistencia vascular periférica (R). Si bien este desarrollo matemático va más allá del ámbito del presente estudio, la expresión de la ecuación 1.42 se puede expresar, para el instante en el que el gradiente de transvalvular es máximo, como:²⁴²

$$C \frac{dP_{Ao}}{dt} + \frac{P_{Ao}}{R} = \frac{\sqrt{A^2 + 4 \cdot B \cdot \Delta P} - A}{2 \cdot B}, \quad 1.45$$

donde P_{Ao} representa la presión aórtica. En esta expresión se demuestra el papel de la presión arterial y la resistencia vascular periférica en la definición de las constantes de

geométrica y anatómica estenosis orificial, y, por tanto confirma la influencia de los dos componentes de postcarga que actúan sobre el ventrículo izquierdo: la poscarga intrínseca, relacionada con la obstrucción a la eyección y la poscarga extrínseca relacionada con la impedancia arterial aórtica. Ambos componentes son particularmente relevantes, por jugar un papel interactivo y complementario sobre la ventricular izquierda²⁷⁷ (véase sección 5.6.2, página 218).

A partir de la expresión 1.45, Laskey y cols. encontraron una correlación de $R=0,90$ y $0,83$ entre el coeficiente geométrico de estenosis A y el área valvular obtenida por la fórmula de Gorlin en condiciones de reposo y ejercicio, respectivamente. Sin embargo, no pudo estudiarse la estabilidad a las variaciones de flujo de este nuevo índice, ya que se utilizaron ambas condiciones, el reposo y el esfuerzo, para resolver la expresión 1.45.²⁴²

Más recientemente García y cols. han elaborado un nuevo índice basado en el concepto de pérdida de energía ventricular izquierda debido a la presencia de una obstrucción al tracto de salida.²⁷⁰ Siguiendo un modelo teórico similar al establecido para el índice de pérdida de trabajo-latido del ventrículo izquierdo, estos autores corrigen el gradiente transvalvular para el fenómeno de recuperación de presión en la aorta ascendente, de forma que:

$$\text{Energía Perdida} = 4 \cdot v^2 \cdot \left(1 - \frac{AVA}{AoAsc}\right)^2, \quad 1.46$$

donde $AoAsc$ representa el área transversal de la aorta ascendente.²⁷⁰ Obsérvese la similitud de esta ecuación con la mostrada en la expresión 1.11 que representaba la predicción de la recuperación de presión transvalvular.¹⁶⁰ La energía perdida, calculada a partir de esta expresión, correlacionó de forma exponencial con el área efectiva calculada por la ecuación de continuidad en experimentos realizados en un duplicador de flujo. Sin embargo, se obtienen curvas distintas, una para cada valor de flujo transvalvular, lo que impide establecer una interpretación clínica directa del índice de pérdida de energía mediante su comparación con el área valvular.²⁷⁰ La principal ventaja de este nuevo índice es la facilidad de obtenerlo de forma no invasiva a partir de las medidas de gradiente de presión transvalvular, del área efectiva, y del área transversal de la aorta ascendente medida por ecografía bidimensional o modo-M.

Si bien estos índices parecen alentadores desde un punto de vista teórico, hacen falta estudios posteriores para elucidar su valor clínico real. El análisis de su comportamiento ante condiciones variables de flujo constituye un "banco de prueba" extraordinario, puesto que se postula que el índice ideal de estenosis debiera permanecer constante en tales condiciones. La ecocardiografía de estrés, por tanto, se muestra como una técnica extraordinaria en este sentido ya que permite definir el valor y las limitaciones de los distintos índices destinados a definir la severidad de la estenosis aórtica.

1.3. ¿CÓMO SE EVALÚAN LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS?

Cómo se ha expuesto previamente, existe un gran número de índices disponibles para valorar la severidad de la estenosis valvular aórtica y muchos de ellos son válidos desde un punto de vista matemático. No obstante, sólo el gradiente, el área y la velocidad máxima transvalvular se aplican rutinariamente en la práctica clínica. El desarrollo y validación de un numerosos índices alternativos pone de manifiesto la existencia de limitaciones inherentes a todos ellos. La mayor exactitud matemática de un nuevo índice o técnica diagnóstica es insuficiente para su utilización rutinaria en la atención diaria al enfermo. Por esto, la valoración y comparación de la utilidad clínica de distintas pruebas diagnósticas debe hacerse utilizando criterios más relevantes que su pura exactitud teórica o técnica. En este sentido, a principios de los años 90, un grupo de investigadores norteamericanos que incluía a radiólogos, bioquímicos, médicos internistas, especialistas, médicos generales, estadísticos, y expertos en gestión sanitaria, desarrollaron un marco jerárquico para cuantificar la utilidad real de las pruebas diagnósticas.^{278,279} Este algoritmo es aplicable a todas las pruebas y criterios diagnósticos de la medicina clínica y constituye el marco de referencia idóneo con el que evaluar la eficacia de los índices de estenosis aórtica. El papel definitivo de un nuevo índice diagnóstico ha de establecerse siguiendo una estrategia jerárquica de menor a mayor complejidad, pero también de menor a mayor beneficio médico. Las líneas generales del algoritmo de decisión se resumen en la Tabla 1.1. En primer lugar debe evaluarse la **eficacia técnica** de la prueba, en términos de resolución, rango dinámico, seguridad, etcétera. Un aspecto importante de este primer

Tabla 1.1 Objetivos para los estudios de evaluación de pruebas diagnósticas**Nivel 1. Eficacia Técnica**

- Aplicabilidad y aceptación
- Dependencia del operador / Curva de Aprendizaje
- Sensibilidad analítica
- Interferencia y reacción cruzada con otros tests
- Sesgo de la medida (error sistemático)
- Imprecisión de la medida (error aleatorio)
- Reproducibilidad inter- e intraobservador (acuerdo en la interpretación)

Nivel 2. Eficacia de la Exactitud Diagnóstica

- Sensibilidad y especificidad
- Valor predictivo
- Razones de probabilidad ("likelihood ratios")
- Medidas de área bajo la curva ROC

Nivel 3. Eficacia en el Razonamiento Diagnóstico

- Proporción de casos en el que se modificó el diagnóstico después de realizar la prueba
- Diferencia en la probabilidad del diagnóstico, estimada subjetivamente por el médico clínico, antes y después de conocer la información de la prueba
- Certeza o confianza en el diagnóstico
- Proporción de casos en una serie en la cual la prueba se consideró útil para hacer el diagnóstico
- Cambio en el diagnóstico clínico

Nivel 4. Eficacia Terapéutica

- Proporción de casos en los que el tratamiento de los pacientes se modificó en función de los resultados de la prueba
- Proporción de casos en los que se evitó otra prueba diagnóstica a causa de la información proporcionada por la prueba objeto de evaluación
- Coste total de las estrategias diagnósticas, evaluado como coste por paciente sometido a la prueba ó relación entre el coste por cambio en la estrategia diagnóstica

Nivel 5. Eficacia Pronóstica

- Cambios en parámetros biofísicos
- Cambios en la severidad de los síntomas
- Cambios en el pronóstico funcional
- Valor esperado de la prueba medido en unidades de calidad de vida ("QUALYs")
- Morbilidad evitada por la prueba
- Cambios en la mortalidad o esperanza de vida
- Análisis de coste-eficacia en términos de coste por unidad de cambio en la variable pronóstica

Nivel 6. Eficacia Social

- Análisis coste-beneficio desde una perspectiva social
- Análisis coste-eficacia desde una perspectiva social

Modificado de Fyback y Tronbury.²⁷⁸

nivel es conocer la sensibilidad, y el error de la medida, así como su reproducibilidad en estudios específicos destinados a ello. El siguiente paso a es establecer la **eficacia de exactitud diagnóstica**, analizando su sensibilidad, especificidad, análisis de sesgo y acuerdo con una técnica de referencia previamente establecida.

El tercer nivel reside en la **eficacia en el razonamiento diagnóstico**. Este aspecto incluye la consecuencia que tiene la aplicación de la técnica en la mejoría del diagnóstico diferencial y en la subjetividad del médico.^{280,281} El cuarto estadio radica en evaluar su **eficacia terapéutica**; es decir, el número de pacientes en los que se permite dirigir el tratamiento y en los que se evita un determinado procedimiento terapéutico.^{278,279,282} El paso siguiente es analizar la **eficacia pronóstica**, aspecto que designa el número de

pacientes que mejoran su pronóstico una vez que su manejo ha sido dirigido con la nueva técnica o el nuevo índice, en relación con una cohorte histórica previa. Esto puede evaluarse en términos de la mortalidad o morbilidad evitada, así como en la mejoría objetiva de la calidad de vida.²⁸³ El fin último sería evaluar la **eficacia social**, que traduce el impacto en el coste beneficio y en la gestión sanitaria global.^{279,284,285} Los niveles 2, 3 y 4 constituyen la **eficacia clínica**, puesto que son estos los aspectos de eficacia con los que habitualmente tratan los médicos en su práctica diaria. El modelo está diseñado de forma que considera que el proceso de obtención y utilización de la información de las pruebas diagnósticas ha de efectuarse como un “continuo”. Este algoritmo no es sólo aplicable a las técnicas de imagen médica, sino a cualquier modalidad diagnóstica, desde la historia clínica, el examen físico, o las pruebas bioquímicas. Un aspecto crucial del diseño del algoritmo es que para que la técnica sea eficaz en un nivel más alto, ha de serlo también en los niveles anteriores.²⁷⁹ No obstante, lo inverso no es necesariamente cierto. Una mejoría en la eficacia técnica debido, por ejemplo a un avance tecnológico o a una elaboración de índice diagnóstico teóricamente más exacto (nivel 1), no garantiza un avance en la eficacia en un nivel más alto, por ejemplo en el pronóstico de los pacientes (nivel 5). Un aspecto crucial del algoritmo es que proporciona un lenguaje común para poner en contexto estudios con diferente diseño pero con el objetivo común de evaluar una prueba diagnóstica.

Recientemente, Pearl y cols. han publicado un ejemplo de aplicación de este algoritmo para evaluar la utilidad de los marcadores de daño miocárdico en pacientes con dolor torácico.²⁸² Desafortunadamente, la sub-especialización progresiva asociada a la tecnificación de la medicina moderna conlleva a que con frecuencia los responsables de la técnica diagnóstica evalúen exclusivamente los aspectos iniciales de este algoritmo.^{286,287}

La presente tesis aborda el problema de los índices hemodinámicos de estenosis aórtica siguiendo este análisis de eficacia. Los trabajos experimentales en animales corresponden al nivel 1, mientras que los estudios clínicos evalúan aspectos correspondientes a los niveles 1, 2, y 3. Sólo la aplicación prospectiva de los hallazgos de estos estudios permitiría conocer su alcance real en la práctica clínica y su trascendencia en los niveles 5 y 6.

1.4. ¿CUÁL ES EL MEJOR ÍNDICE DE SEVERIDAD DE ESTENOSIS AÓRTICA?

Actualmente la decisión clínica más importante en los pacientes con estenosis aórtica se basa en decidir el momento del reemplazo valvular. Está ampliamente aceptado que la indicación de sustitución valvular ha de realizarse cuando la valvulopatía es severa y aparecen síntomas atribuibles a la enfermedad.¹¹⁹ Por tanto, las decisiones quirúrgicas en los pacientes con estenosis valvular aórtica se basa fundamentalmente en contestar dos interrogantes con opciones dicotómicas: 1) ¿está el paciente sintomático o no?, y 2) ¿es la estenosis valvular severa o no?.¹¹⁹ Es necesario responder acertadamente a estas dos preguntas, puesto que no se ha demostrado mejoría con el reemplazo valvular de pacientes asintomáticos¹⁶⁴ y porque el reemplazo valvular no hace sino empeorar el pronóstico si se lleva a cabo en pacientes sin estenosis aórtica severa.^{288,289} Sin embargo, en ocasiones, obtener la respuesta a ambas preguntas no es inmediato. Determinar el estado sintomático de estos pacientes es ocasionalmente difícil, particularmente en los ancianos.^{3,76} Pero además, definir la severidad de una estenosis aórtica puede ser complejo, como pone de manifiesto la gran cantidad de índices hemodinámicos disponibles. De hecho, se acepta que las recomendaciones actuales de decisiones clínicas en la estenosis aórtica se basan en estudios de historia natural de la enfermedad en los que el valor de los índices nunca ha sido comparado entre sí. Resulta especialmente llamativo el punto de corte de “severidad” establecido en las guías de manejo y tratamiento de la enfermedad valvular cardiaca publicadas por la American Heart Association / American College of Cardiology en 1998¹¹⁹ fue de en área valvular menor a 1.0 cm². Antes de este documento, el criterio aceptado era de menor a 0,8 cm² ó inferior a 0,5 m²/m² de superficie corporal.⁵⁶ El cambio de criterio no se basó en ningún trabajo prospectivo que demostrase la mayor idoneidad del valor de 1 cm², sino que respondió a puntos de vista particulares de los autores del documento.¹¹⁹

Algunos autores han intentado definir las cualidades idóneas que ha de reunir un índice para realmente definir la severidad de la enfermedad.²⁹⁰ En primer lugar, un índice de severidad de estenosis aórtica debe tener una alta eficacia técnica y de precisión diagnóstica, con una aceptable reproducibilidad inter- e intra- observador. También debe ser fácilmente aplicable, incruento y barato. Pero aún más importante es su eficacia

clínica: debe ser un buen predictor del pronóstico clínico. También sería deseable que el índice pudiese explicar la aparente paradoja de solapamiento de los criterios de severidad entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica. En definitiva, un índice de severidad clínicamente robusto debiera ofrecer máxima correlación con el estado sintomático de los pacientes, si bien puede argumentarse que éste puede estar influido por otros aspectos tales como la función ventricular izquierda sistólica o diastólica.²⁹¹ Desafortunadamente, ninguna de las medidas actualmente disponibles de severidad de estenosis aórtica ellos cumple por completo estos objetivos.

Hasta el último lustro, los estudios de seguimiento de la estenosis aórtica se basaron en medidas de severidad obtenidas por cateterismo cardiaco. Muy pocos estudios han analizado el valor clínico de los índices obtenidos mediante ecocardiografía-Doppler *per se*. A pesar de que existe gran autocorrelación entre las distintas medidas de severidad (están diseñados para definir la misma entidad y se derivan a partir de los mismos datos hemodinámicos), no todas ellas presentan el mismo margen de error de medida. Por tanto, sería plausible que la eficacia clínica un determinado índice "sencillo" pudiese superar a la de su equivalente invasivo. En este sentido resulta especialmente útil el estudio de Otto y colaboradores publicado 1988.²⁹² En una población con estenosis aórtica sintomática en la que la toma de decisiones quirúrgicas se basó en los hallazgos del cateterismo cardíaco, los autores analizan de forma retrospectiva el valor de las medidas ecocardiográficas para guiar la indicación quirúrgico. En un gran número de pacientes la severidad quedó definida simplemente por la velocidad máxima transvalvular. Los pacientes con velocidad máxima superior a 4 m/s padecían todos estenosis aórtica severa, y ésta pudo descartarse en pacientes con valores inferiores a 3 m/s. Valores de velocidad máxima entre estos límites requerían del cálculo de la ecuación de continuidad para definir la severidad. La cirugía sería recomendada en presencia de área valvular efectiva inferior a 1 cm², y sería descartada si el área es superior a 1,7 cm². Para valores entre estos límites, la indicación de reemplazo valvular se haría condicionada al grado de regurgitación valvular, sólo indicándose en presencia de un grado de regurgitación semi-cuantitativo de II ó III/III. Este algoritmo fue elaborado sobre una pequeña parte de la muestra, y después se probó en la población restante, mostrando una sensibilidad y especificidad del 98 y 89%, respectivamente, con un sólo un 4% de malas clasificaciones.²⁹² El mismo grupo demostró al final de la década de los 80 el valor de la ecocardiografía Doppler para caracterizar la progresión de la enfermedad en estudios prospectivos longitudinales.²¹¹ La determinación

de la severidad mediante ecocardiografía ha de basarse en la combinación de los valores de gradiente de presión y área transvalvular y no sólo en la medida del área, como se ha demostrado en un análisis de eficacia diagnóstica.²⁹³

La consecuencia de estos estudios ha sido el afianzamiento en la práctica asistencial de la ecocardiografía-Doppler como una técnica de exactitud demostrada para la evaluación clínica preoperatoria de los pacientes con estenosis valvular aórtica. En 1992, ya se estimaba que sólo se realizaba valoración hemodinámica invasiva mediante cateterismo cardíaco completo en menos de un 35% de los pacientes referidos a cirugía de recambio valvular.²⁹⁴ En el año 2001 esta cifra es prácticamente testimonial.²⁹⁵ Este cambio de actitud era ya esperable hace varios años, una vez demostrada la fiabilidad de los índices no invasivos.²⁹⁶ El análisis de eficacia previamente referido²⁹² demostró también la ventaja de las técnicas no invasivas desde el punto de vista economicista. Así, las recomendaciones clínicas actuales consideran no indicada la realización de estudio hemodinámico invasivo previo a la cirugía, salvo los casos excepcionales en los que existe gran discrepancia entre los datos clínicos y los ecocardiográficos.¹¹⁹ Si bien el estudio coronariográfico previo es discutido, éste se realiza de forma rutinaria en los pacientes con factores de riesgo establecido de padecer enfermedad coronaria.¹¹⁹

1.5. PROBLEMAS CON LOS ÍNDICES DE SEVERIDAD

Como se mencionó previamente, prácticamente todos los índices de estenosis aórtica han demostrado depender del flujo transvalvular en mayor o menor medida. Si la medida de la severidad de la estenosis valvular depende del flujo, podría producirse inexactitud en la valoración de la estenosis aórtica en presencia de gasto cardíaco muy disminuido (disfunción ventricular izquierda) o elevado (tirotoxicosis, anemia, insuficiencia aórtica concomitante, embarazo). La dependencia del flujo del gradiente de presión llevó a Gorlin y Gorlin a buscar índices más exactos y desarrollar el concepto hidráulico de área valvular. Uno de los objetivos de la presente tesis es el de evaluar si el área valvular obtenido mediante ecocardiografía-Doppler era también dependiente del gasto cardíaco, y, en caso de serlo, en qué medida.

La demostración de cambios inducidos por el flujo en los índices de estenosis aórtica tendría también otras consecuencias importantes. En primer lugar, implica la existencia de una “reserva de apertura valvular”, designando con este término la capacidad de la válvula de aumentar su orificio efectivo al aumentar el gasto cardíaco; algunos autores anticiparon hace más de 15 años que esta reserva de apertura podría explicar la paradoja de diferentes estados sintomáticos a pesar de valores similares de severidad.⁶² Aquellos pacientes con una válvula sin reserva de apertura presentarían típicamente síntomas de esfuerzo antes que los pacientes con capacidad de aumentar el orificio efectivo en situaciones de necesidad. Esta correlación con el estado sintomático dotaría de cierta información pronóstica a la reserva de apertura valvular en términos de predecir la necesidad de reemplazo valvular quirúrgico o aparición de muerte súbita.²⁹⁷

Analizar el comportamiento de los índices hemodinámicos ante cambios en el flujo transvalvular permitiría esclarecer cuál es la relación matemática (lineal, cuadrática, exponencial u otra) que mejor define la relación entre el gradiente de presión y el flujo transvalvular (ver sección 1.2.7, página 68).

Conocer las modificaciones inducidas por intervenciones hemodinámicas en pacientes con estenosis aórtica permite conocer asimismo aspectos importantes de la fisiopatología de la estenosis valvular aórtica todavía no bien resueltos. En primer lugar, no se ha determinado si las distintas etiologías de la enfermedad siguen un mismo comportamiento ante intervenciones destinadas a aumentar el gasto cardíaco. Existen diferencias histológicas importantes entre la estenosis aórtica degenerativa-calcificada por una parte y la reumática o congénita, por otra. La fusión comisural representa el mecanismo principal de limitación a la apertura valvular en el caso de éstas, mientras que la calcificación de los senos de Vasalva que se extiende hasta el borde libre de los velos lo caracteriza la fisiopatología de la estenosis aórtica degenerativa-calcificada. Cabría esperar menor reserva de apertura y menor dependencia del flujo válvulas congénitas o reumáticas con gran fusión comisural en las cuales la ausencia de inercia induciría una cinética de apertura de “todo/nada”.⁶²

Los cambios en el orificio valvular que tienen lugar durante la eyección han sido pobremente caracterizados para la válvula aórtica. Sin embargo, es conocido que el área valvular no permanece constante durante la sístole sino que el orificio modifica su tamaño dependiendo del flujo que lo está atravesando en las distintas fases de la eyección.²⁹⁸

Obviamente, conocer los cambios en la cinética de apertura valvular inducidos por la progresión de la enfermedad, así como caracterizar las modificaciones inducibles por estimulación inotrópica, permitiría conocer mejor los aspectos importantes en la dinámica de fluidos producidos por la valvulopatía aórtica. Además, el cambio de la cinética de apertura y cierre durante la eyección podría ser uno de los mecanismos responsables de la dependencia del flujo de los índices convencionales.

Por último, si se confirmara que todos los índices disponibles en la actualidad son dependientes del flujo, la eficacia clínica de cada uno de ellos no podría derivarse directamente de su comportamiento hemodinámico y harían falta estudios longitudinales destinados específicamente a comparar el rendimiento pronóstico de cada uno de ellos en los términos expuestos en el apartado 1.4 (página 84).

2. OBJETIVOS

La presente tesis compila más de 8 años de investigación cuya secuencia se resume a continuación:

- A. El primer trabajo evaluó el comportamiento de los distintos índices hemodinámicos de severidad ante cambios inotrópicos en pacientes con estenosis aórtica relevante.²⁹⁹
- B. Después se analizó la dinámica de fluidos producida con la válvula aórtica y se estudió sus implicaciones para entender la dependencia de flujo de los índices de estenosis aórtica.³⁰⁰⁻³⁰³
- C. A partir de los datos procedentes de estudios experimentales animales realizados en la Universidad de Washington en Seattle (E.E.U.U.), se realizó una validación *in vivo* de las bases matemáticas que definen el concepto de área valvular.^{304,305}
- D. Por último, en una población de más de 300 pacientes, se estudió la eficacia clínica de los índices de estenosis aórtica.³⁰⁶

Los **objetivos específicos** fueron:

OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS:

- 1) Evaluar la estabilidad frente al flujo de los índices eco-Doppler de estenosis aórtica en una población con distintos grados de severidad de la enfermedad mediante un protocolo de eco de estrés con dobutamina (35 pacientes).
- 2) Conocer los factores relacionados con la mayor o menor dependencia del flujo de los índices de severidad (25 pacientes).
- 3) Analizar clínicamente la dinámica de fluidos producida por la válvula aórtica normal y estenótica mediante un nuevo método de postprocesado digital de espectrogramas-Doppler desarrollado al efecto (15 pacientes y 10 sujetos

normales).

- 4) Comparar la eficacia clínica de los índices de estenosis aórtica en términos de correlación el estado sintomático y evolución pronóstica a corto y largo plazo (307 pacientes, diseño prospectivo y retrospectivo).

OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES ANIMALES:

- 5) Validar las bases matemáticas de la fórmula de Gorlin, investigando la relación instantánea gradiente de presión-flujo transvalvular, por primera vez *in vivo* en un modelo animal de estenosis aórtica crónica (8 animales con estenosis aórtica y 3 controles).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIONES DE ESTUDIO

Se utilizaron distintas poblaciones para cada uno de los objetivos propuestos, si bien existe gran solapamiento entre ellas. La Tabla 3.1 resume los grupos de pacientes y animales de cada objetivo y la Figura 3.1 ilustra, la procedencia de los distintos grupos de población agrupados según los objetivos detallados previamente.

Tabla 3.1. Poblaciones del estudio según el objetivo del estudio. Véase el texto para una descripción de los grupos.

Objetivo (num)	Objetivo (descripción)	Núm. de pacientes	Denominación (Grupo)	Procedencia	Criterio de Selección
<u>Estudios Clínicos</u>					
-	-	47	0	Inclusión prospectiva	Diagnóstico de Estenosis Aórtica
1	Dependencia del Q de los índices	35	I	Grupo 0	Ritmo Sinusal
2	Factores relacionados con la dependencia del Q	25	II	Grupo I	Estenosis Aórtica Aislada
3	Dinámica de Fluidos	15 + 10 controles	III	Grupo II	Registros calidad óptima
4	Eficacia Clínica	307 (154)	IV – (V)*	Grupo 0 + Inclusión retrospectiva	Diagnóstico de Estenosis Aórtica
<u>Estudios Experimentales</u>					
5	Validación supuestos matemáticos del área valvular	8 perros + 3 controles	-	-	Modelo Quirúrgico

Los modelos estadísticos para el análisis de eficacia clínica se elaboraron en la población en la que se dispone de todos los índices de severidad (Grupo V, n= 154) y después se evaluaron en el grupo total (Grupo IV, n= 307)

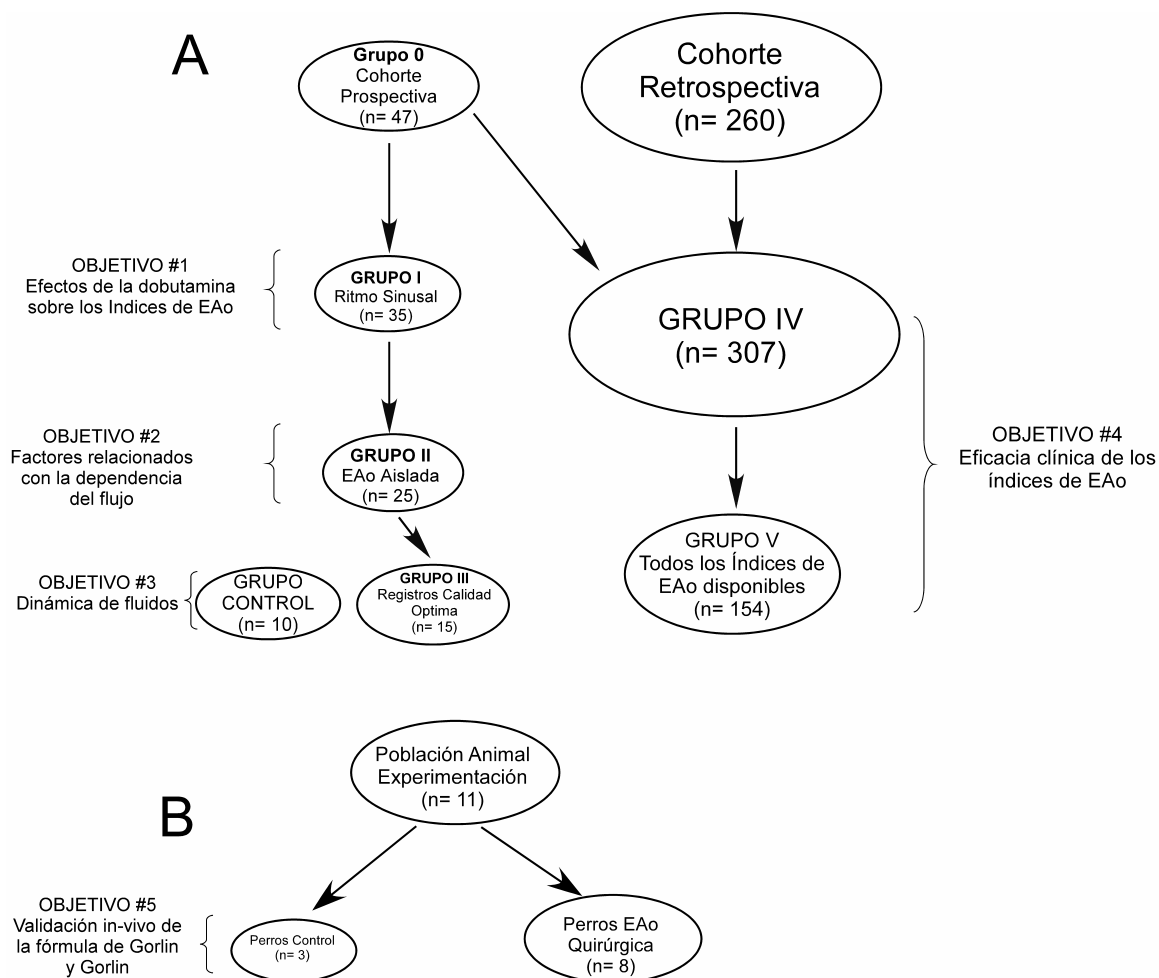


Figura 3.1 Grupos de población que constituyen el material de la presente Tesis, agrupados según objetivos **A**: Grupos de población para los estudios clínicos. El Grupo 0 constituye la cohorte prospectiva inicial. A partir de los pacientes en ritmo sinusal (Grupo I) se estudiaron los efectos de la dobutamina. El subgrupo con estenosis aórtica aislada (Grupo II) se utilizó para analizar los factores relacionados con los cambios inducidos por la dobutamina. Se seleccionó de él los pacientes con mejores registros para analizar la dinámica de fluidos de la válvula aórtica (Grupo III), para lo cual se utilizó también un pequeño grupo control. Para el análisis de eficacia clínica se combinó el Grupo 0 con una cohorte retrospectiva para formar el Grupo IV. A partir de él se seleccionaron los pacientes con todos los índices de estenosis aórtica disponibles (Grupo V) con objeto de elegir los modelos pronósticos. Finalmente, estos se validaron en el Grupo IV. **B**: Animales de experimentación para analizar *in vivo* la relación presión-flujo que define la fórmula de Gorlin en un modelo experimental de estenosis aórtica crónica.

En el apartado 3.1.1 se resumen los criterios de inclusión y exclusión así como las características de las poblaciones utilizadas para los estudios clínicos. Es importante destacar que en los objetivos del estudio no se pretende realizar un estudio de historia natural de la enfermedad, sino evaluar el valor y las limitaciones de las técnicas diagnósticas desde el punto de vista de la técnica. Por ello, en líneas generales, ninguna de las poblaciones se seleccionaron con criterios estrictos de severidad de la enfermedad *a*

priori, sino que se consideraron como elegibles para cada una de las cohortes aquellos que fuesen diagnosticados de estenosis aórtica de **cualquier grado**. Si bien esto supone una mayor heterogeneidad de la muestra, permite analizar la eficacia de las técnicas diagnósticas en todo el espectro de pacientes con la enfermedad que son referidos para la realización de un ecocardiograma. Puesto que los objetivos del estudio están basados en la eficacia de los índices diagnósticos, no se seleccionaron los pacientes con los criterios habituales de los estudios de historia natural.

En la sección 3.1.3 se recogen los detalles de la población experimental animal.

3.1.1. GRUPOS DE PACIENTES

Cohorte prospectiva

Se trata de un grupo de 47 pacientes reclutados de forma prospectiva a los que se les realizó un minucioso examen ecocardiográfico y a un protocolo de infusión de dobutamina. Este grupo de pacientes constituye el núcleo clínico principal de esta tesis, puesto que de él se derivaron la mayor parte de las poblaciones analizadas en los distintos subestudios.

Los pacientes proceden de un grupo de 57 pacientes referidos al laboratorio de ecocardiografía en los que se diagnosticó una estenosis valvular aórtica en un examen ecocardiográfico de rutina. Se utilizó como criterio diagnóstico una velocidad transvalvular aórtica superior a 2,5 m/s, que se acepta como el límite superior del intervalo de confianza del 95% de la normalidad.¹⁸⁵ Se establecieron tres criterios de exclusión: 1) la presencia de una ventana ultrasónica subóptima (n= 2), 2) una clase funcional IV de la New York Heart Association (n= 5), y 3) la presencia de arritmias ventriculares graves (n= 1). El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación local y se solicitó consentimiento informado por escrito a todos los pacientes. Dos de ellos rehusaron su participación por lo que esta cohorte prospectiva estuvo finalmente formada por 47 pacientes.

Distintas características de la población obligó a dividir la cohorte para evaluar los distintos objetivos propuestos (véase Figura 3.1). La menor reproducibilidad de los índices

de estenosis aórtica en pacientes en fibrilación auricular obligó a elegir sólo pacientes en ritmo sinusal para analizar el objetivo #1; esta población constituyó el Grupo I. A su vez, los factores relacionados con la dependencia de flujo observadas en el grupo en ritmo sinusal se analizó sólo en los pacientes con estenosis aórtica aislada (Grupo II). Para ello, se seleccionaron los pacientes en función de su ausencia de: 1) alteraciones de la motilidad segmentaria del ventrículo izquierdo (tanto en situación basal como tras la infusión de dobutamina), 2) estenosis mitral relevante (área valvular mitral $< 1,5 \text{ cm}^2$), y 3) regurgitación mitral o aórtica mayor a trivial. Las características clínicas de la cohorte total (Grupo 0), el Grupo I y el Grupo II se resumen en la Tabla 3.2. Las características ecocardiográficas a la inclusión en los tres mismos subgrupos se recogen en la Tabla 3.3. Como se puede ver, se trata de una población eminentemente con estenosis aórtica “grave” (área valvular efectiva: $0,5 \pm 0,2 \text{ cm}^2$). Esto sugiere un ligero sesgo de selección hacia enfermos con estenosis aórtica grave, probablemente debido a que son estos a los pacientes a los que se realizan más estudios de seguimiento y que son ingresados en el hospital para reemplazo valvular.

Tabla 3.2 Datos clínicos de los pacientes del Grupo 0 (total de la cohorte prospectiva), del Grupo I (subgrupo en ritmo sinusal) y del Grupo II (pacientes en ritmo sinusal con estenosis aórtica aislada).

	Grupo 0 (n=47)	Grupo I (n=35)	Grupo II (n=25)
Edad (años)*	70 \pm 12 (31-87)	71 \pm 14 (31-87)	71 \pm 15 (50-87)
Sexo (M/F)	21 / 26	16 / 19	9 / 16
Etiología de la EAo n (%)			
Degenerativa-Calcificada	33 (64)	25 (71)	19 (76)
Reumática	11 (23)	7 (20)	5 (20)
Bicúspide	3 (6)	3 (9)	1 (4)
Síntomas n (%)			
Ninguno	13 (27)	11 (31)	9 (36)
Angina	12 (26)	9 (26)	5 (20)
Disnea de Esfuerzo	17 (35)	10 (29)	8 (32)
Síncope	2 (4)	2 (6)	1 (4)
ICC	9 (19)	7 (20)	5 (20)

*Mediana \pm amplitud intercuartil (rango). EA: estenosis aórtica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. Ver en el texto los criterios de inclusión y exclusión de la población así como la definición de cada subgrupo.

Quince pacientes del Grupo II se seleccionaron para el estudio de dinámica de fluidos y de cinética de apertura y cierre valvular, constituyen el Grupo III. Los criterios

de selección de este subgrupo fueron los siguientes: 1) haber registrado al menos seis espectrogramas de alta calidad tanto en situación basal como a la dosis pico de infusión de dobutamina; 2) no presentar aceleración telesistólica del flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo durante el estrés máximo; y 3), mostrar una variación de la frecuencia cardiaca inferior al 5% entre los registros de Doppler espectral en la válvula aórtica y en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Tabla 3.3 Características ecocardiográficas basales de la población perteneciente a la cohorte prospectiva (Grupo 0) y de los Grupos I y II seleccionados a partir de la cohorte prospectiva por presentar ritmo sinusal y presentar estenosis aórtica aislada, respectivamente.

	Grupo 0 (n=47)	Grupo I (n=35)	Grupo II (n=25)
AVA (cm ²)	0,5 ± 0,2 (0,2 - 1,3)	0,5 ± 0,2 (0,2 - 1,3)	0,5 ± 0,2 (0,2 - 1,1)
RVA (dinas·s·cm ⁻⁵)	464 ± 243 (80 - 1241)	498 ± 252 (80 - 1241)	500 ± 256 (114 - 1241)
ΔP (mmHg)	52 ± 21 (14 - 100)	55 ± 21 (14 - 100)	55 ± 22 (19 - 100)
IPTVI (%)	29 ± 9 (10 - 45)	29 ± 9 (10 - 45)	30 ± 10 (12 - 47)
VTVDI (ml·m ⁻²)	31 ± 27 (24 - 170)	63 ± 28 (24 - 170)	57 ± 21 (24 - 109)
V_{cf} (s ⁻¹)	1,3 ± 0,6 (0,2 - 2,6)	1,3 ± 0,6 (0,2 - 2,6)	1,6 ± 0,6 (0,6 - 2,9)
FE VI	0,55 ± 0,16 (0,15 - 0,84)	0,60 ± 0,20 (0,20 - 0,80)	0,60 ± 0,14 (0,24 - 0,84)
Índice Masa VI (g·m ⁻²)	154 ± 62 (58 - 401)	154 ± 62 (58 - 401)	153 ± 66 (58 - 402)

Datos presentados como media ± DE (rango). AVA: área valvular aórtica; RVA: resistencia valvular aórtica; ΔP : gradiente medio de presión transvalvular aórtico; IPTVI: índice de pérdida de trabajo del ventrículo izquierdo; VTVDI: índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. V_{cf}: velocidad media de acortamiento circunferencial de fibra, corregido para la frecuencia cardiaca.

Estos requisitos eran indispensables para el tipo de post-procesado necesario para poder calcular los patrones de dinámica valvular (ver más adelante). Los detalles específicos de los 15 pacientes del Grupo III se describen en la Tabla 3.4. Cuatro de estos pacientes estaban asintomáticos, ocho presentaban disnea de esfuerzo (cuatro pacientes en clase funcional II y cuatro en clase funcional III), y tres angina de esfuerzo.

Cohorte retrospectiva

Para analizar la eficacia clínica de los índices diagnósticos, la cohorte prospectiva se consideró de tamaño insuficiente. Por ello se combinó este grupo de pacientes con otra población reclutada retrospectivamente (véase Figura 3.1). Esta se obtuvo seleccionando los pacientes a partir de la base de datos del Laboratorio de Ecocardiografía de todos los pacientes ingresados en el hospital a los que se realizó un examen ecocardiográfico en los que se diagnosticó una estenosis valvular aórtica desde 4/97 hasta 4/98. Los criterios de

selección para la cohorte retrospectiva incluyeron: 1) ausencia de regurgitación valvular mayor a 2+ (ligera-moderada), 2) ausencia de estenosis mitral mayor a ligera, 3) presentar una velocidad aórtica superior a 2,5 m/s en ausencia de obstrucción dinámica al tracto de salida, y 4) disponibilidad de los datos clínicos de los pacientes en sus historias clínicas que incluyeran el estado sintomático, la comorbilidad, y una cifra de presión arterial medida en un intervalo de tiempo inferior a cinco horas antes o después de la realización del examen ecocardiográfico (la presión arterial no es medida rutinariamente en el laboratorio de ecocardiografía). De los 275 pacientes reclutados 15 no estuvieron disponibles para el seguimiento, de forma que finalmente 260 forman parte del estudio.

Tabla 3.4 Valores de los índices de estenosis aórtica en situación basal y tras la infusión de dobutamina en el Grupo III seleccionado para estudiar la dinámica de fluidos valvular durante la eyección.

Paciente #	Edad (años)	Sexo	Etiología	Basal					Flujo máximo inducido por dobutamina			
				FE (-)	$\overline{V_I}$ (cm/s)	$\overline{\Delta P}$ (mmHg)	\overline{AVA} (cm ²)	$\overline{AVA_r}$ (-)	$\overline{V_I}$ (cm/s)	$\overline{\Delta P}$ (mmHg)	\overline{AVA} (cm ²)	$\overline{AVA_r}$ (-)
10	50	M	Bicúspide	0,53	66	26	0,86	0,27	82	46	0,83	0,26
7	60	M	Degenerativa	0,55	59	58	0,43	0,16	84	119	0,46	0,17
1	64	M	Degenerativa	0,37	27	47	0,34	0,08	40	63	0,41	0,10
6	64	F	Reumática	0,41	24	59	0,17	0,07	31	59	0,22	0,09
12	70	M	Degenerativa	0,46	45	50	0,42	0,13	57	74	0,42	0,13
4	71	F	Degenerativa	0,77	43	60	0,22	0,12	51	68	0,25	0,13
5	71	M	Degenerativa	0,71	49	43	0,44	0,16	65	60	0,51	0,18
14	71	F	Degenerativa	0,57	50	37	0,46	0,18	85	47	0,78	0,30
9	75	F	Degenerativa	0,58	34	48	0,31	0,10	61	65	0,54	0,17
11	75	F	Degenerativa	0,50	53	48	0,34	0,16	58	36	0,42	0,20
2	78	M	Reumática	0,65	68	34	0,57	0,25	95	56	0,62	0,27
3	80	M	Degenerativa	0,57	42	38	0,49	0,15	66	52	0,65	0,21
15	81	F	Degenerativa	0,32	24	29	0,19	0,10	29	39	0,19	0,10
8	84	F	Degenerativa	0,57	31	80	0,20	0,08	43	94	0,25	0,10
13	87	F	Degenerativa	0,49	76	63	0,37	0,20	77	78	0,35	0,19
Mediana	71			0,54	45	48	0,37	0,15	61	60	0,42	0,17
Amp. IQ	16			0,1	26	21	0,21	0,07	36 [*]	24 [†]	0,32 [‡]	0,09 [‡]

*: $p < 0,0001$; [†]: $p = 0,001$; [‡]: $p = 0,01$ en flujo máximo inducido por dobutamina versus basal; FE: fracción de eyección; $\overline{V_I}$: velocidad media de la sangre en el tracto de salida del ventrículo izquierdo promediada para todo el periodo eyectivo; $\overline{\Delta P}$: gradiente transvalvular sistólico medio; \overline{AVA} : área valvular efectiva promediada para toda la eyección; $\overline{AVA_r}$: área valvular relativa promediada para toda la eyección.

Todos los pacientes dieron su consentimiento verbal en el momento del seguimiento clínico de participar en un protocolo de investigación. Esta población retrospectiva se combinó con la cohorte prospectiva descrita previamente (Grupo 0), configurando un total de 307 pacientes y que se utilizó para desarrollar y validar los modelos clínicos predictivos expuestos en el objetivo #4. El análisis comparativo de eficacia clínica de los índices

diagnósticos implica el cálculo directo de cada uno de ellos en el momento de realizar el examen ecocardiográfico. No obstante, las medidas más complejas de severidad de estenosis aórtica no se obtienen de forma rutinaria cuando se diagnostica una estenosis ligera.²⁹² Por ello, la selección de los modelos de predicción se llevó a cabo en los pacientes en los que se disponía de datos para poder estimar todos los índices diagnósticos en ($n=154$). La capacidad de predicción de los modelos se evaluó sobre la cohorte total ($n=307$). Las características clínicas y ecocardiográficas de estas poblaciones se resumen en la Tabla 3.5.

3.1.2. GRUPO CONTROL PARA EL ANÁLISIS DE DINÁMICA DE FLUIDOS

Con objeto de validar la metodología utilizada en el estudio de dinámica de fluidos producida por la válvula aórtica y comparar los resultados con la evidencia conocida para válvulas normales, se seleccionó una muestra de 10 sujetos normales como grupo control. La edad media del grupo era de 33 ± 23 años, y un 60% de ellos eran varones. Estos sujetos se seleccionaron sobre la base de ventana ultrasónica óptima, presión arterial normal, función ventricular izquierda normal y ausencia de engrosamiento de las sigmoideas aórticas ni regurgitación valvular alguna mayor que trivial.

3.1.3. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se utilizaron 11 perros cruzados (18 a 24 kg) de ambos sexos para llevar a cabo la validación *in vivo* de la fórmula de Gorlin. El protocolo experimental se realizó de acuerdo a las guías norteamericanas de utilización y cuidado de animales de experimentación y fue aprobado por el comité de experimentación animal de la Universidad de Washington en Seattle, E.E.U.U.

Tabla 3.5 Datos clínicos y ecocardiográficos de las poblaciones utilizadas para evaluar la eficacia clínica de los distintos índices de estenosis aórtica de los Grupos IV (cohorte retrospectiva y prospectiva) y Grupo V (pacientes del Grupo IV en los que se recogieron todos los índices de estenosis aórtica).

Variables		Grupo IV (n= 154)	Grupo V (n= 307)
Clínicas			
Edad (años)		71 ± 12	71 ± 12
Sexo [n (%)]	Masculino	67 (44)	133 (43)
	Femenino	87 (56)	174 (57)
Ritmo [n (%)]	Sinusal	97 (63)	193 (68)
	Fibrilación Auricular	46 (30)	67 (22)
	Marcapaso/Otros	11 (7)	14 (4)
Presión Arterial (mmHg)	Diastólica	70 ± 15*	70 ± 13
	Sistólica	127 ± 22	129 ± 21
Índice de Comorbilidad [n (%)]	0	62 (40)	104 (34)
	1	48 (31)	89 (29)
	2 - 3	28 (18)	71 (23)
	> 3	17 (11)	43 (14)
Síntomas de Estenosis Aórtica [n (%)]	Ninguno	31 (20)	85 (28)
	Angina	44 (29)	101 (33)
	Diseña de Esfuerzo	94 (61)	193 (63)
Clase Funcional de la NYHA [n (%)]	Síncope	9 (6)	9 (3)
	ICC	28 (18)	43 (14)
	I	30 (19)	80 (26)
	II	71 (46)	129 (42)
	III-IV	53 (34)	99 (32)
Ecocardiográficas			
Fracción de Eyección		0,56 ± 0,14	0,49 ± 0,23§
Insuficiencia Aórtica [n (%)]	0 ó 1/4	97 (63)	177 (58)
	2/4	55 (36)	128 (42)
	3/4	2 (1)	2 (0)
Patrón de Llenado Transmitral [n (%)] [†]	Normal	122 (57)	58 (60)
	Relajación Retrasada	86 (40)	35 (36)
	Restrictivo	7 (3)	4 (4)
Severidad de Estenosis Aórtica			
Velocidad Máxima del Jet (m·s ⁻¹)		4,2 ± 1,0*	3,7 ± 1,1§
$\overline{\Delta P}$ (mmHg)		48 ± 20	37 ± 23§
Area Valvular Aórtica (cm ²)		0,6 ± 0,3	
Resistencia Valvular Aórtica (dinas·s·cm ⁻⁵)		354 ± 194*	
IPTVI (%)		27 ± 9	21 ± 11§

Valores expresados como media ± DE *: p< 0,05 para las diferencias dentro del Grupo V entre los pacientes procedentes del Grupo 0 (cohorte prospectiva) versus los reclutados retrospectivamente. §: p< 0,05 para las diferencias entre los Grupos V y IV. †: Analizado sólo en los pacientes en ritmo sinusal.

3.2. RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS Y EXÁMENES DE ECOCARDIOGRAFÍA-DOPPLER

3.2.1. COHORTE PROSPECTIVA (GRUPOS 0-III). ESTUDIO BASAL

En el momento de la inclusión en el estudio se recogió una historia clínica completa con especial detalle en los antecedentes cardiovasculares. Los pacientes fueron cuidadosamente interrogados acerca de la presencia o antecedentes de disnea, angina o síncope, y su clase funcional se clasificó de acuerdo a la “New York Heart Association” (NYHA). Los pacientes que manifestaron angina, síncope, insuficiencia cardíaca y/o disnea de esfuerzo en una clase funcional mayor o igual a dos se clasificaron como sintomáticos por la estenosis aórtica. La comorbilidad a la inclusión se codificó mediante la anamnesis de los pacientes seguida de revisión detallada de sus historias clínicas y se codificó utilizando un formulario bien establecido y validado.³⁰⁷

Posteriormente se realizó un examen de ecocardiografía-Doppler completo, utilizando para ello un equipo con transductor de ultrasonidos electrónico (“*phase-array*”) modelo Hewlet-Packard Sonos 1500 o 2500, equipado con un transductor multifrecuencia 2.5/2.0 con capacidad de imagen y Doppler simultáneo (“*duplex*”). Además, se utilizó un transductor específico de Doppler continuo de 1,9 MHz (Pedoff) para interrogar el chorro transvalvular. Los registros de mayor calidad se almacenaron en disco magneto-óptico para su posterior análisis en forma de fotogramas y secuencias digitales. Este sistema permite un análisis ulterior de las imágenes sin ninguna merma de la calidad del registro y sin necesidad de calibrar los trazados.

El diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo se midió en la vista para-esternal de eje largo, en el punto de inserción de las sigmoideas valvulares. Se recogieron secuencias bidimensionales de para-esternal eje corto y largo para el análisis de la función

ventricular izquierda y el cálculo de la velocidad de acortamiento circunferencial de fibra. El método empleado para la obtención de las medidas para el cálculo de los índices de estenosis aórtica se llevó a cabo conforme a las recomendaciones establecidas.²¹¹ Para registrar la velocidad en el tracto de salida del ventrículo izquierdo se colocó un volumen de muestra de 5 mm de longitud de Doppler pulsado un centímetro proximal al plano de inserción de las sigmoideas valvulares. El volumen de muestra se avanzó progresivamente hasta observarse ensanchamiento del borde del espectrograma. El chorro de estenosis aórtica se interrogó con Doppler continuo desde posiciones apicales, supraesternales, paraesternales derechas y subcostales. La posición que mostró la máxima velocidad en el espectrograma se marcó en el tórax del paciente y se utilizó durante todo el estudio de dobutamina.

En los pacientes en ritmo sinusal, la función diastólica del ventrículo izquierdo se codificó a partir de sus registros de Doppler pulsado transmitral conforme a los siguientes criterios. El flujo fue designado como *restrictivo*, si la relación entre la onda E y la onda A era ≥ 2 o bien estaba comprendida entre 1 y 2 y el tiempo de deceleración de la onda E era ≤ 140 ms.³⁰⁸ El patrón fue considerado tipo *relajación prolongada* si la relación E/A o el tiempo de deceleración de la onda E eran respectivamente menores o mayores a los intervalos de confianza publicados para los sujetos normales de su misma edad.³⁰⁹ Por último, los patrones de flujo que no cumplieron los criterios de restricción ni de relajación prolongada fueron designados como *normales*.

3.2.2. COHORTE PROSPECTIVA (GRUPOS 0-III). PROTOCOLO DE DOBUTAMINA

Tras completarse el estudio basal, se inició un protocolo de infusión progresiva de dosis bajas de dobutamina a dosis de 5 $\mu\text{g/kg}$ de peso por minuto hasta 20 $\mu\text{g/kg/minuto}$, titulado progresivamente en fases de 5 $\mu\text{g/kg/minuto}$ cada 5 minutos. La infusión del fármaco se interrumpió en el momento de alcanzarse alguno de los siguientes criterios preestablecidos: 1) aparición de disnea, angina, mareo o hipotensión; 2) alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca prevista para la edad, conforme al criterio clásico de $0,85 \cdot (220 - \text{edad del paciente en años})$; y 3) aparición de alteraciones de la contracción segmentaria ausentes en situación basal. Se administró atenolol (2,5 mg intravenoso) a todos los

pacientes que presentaron síntomas durante la infusión de la dobutamina. Se obtuvieron espectrogramas del tracto de salida del ventrículo izquierdo y de la válvula aórtica durante los dos últimos minutos de cada una de las dosis. Cuando fue necesario, la progresión a la siguiente dosis de dobutamina se retrasó hasta que los espectrogramas fueron considerados óptimos. La presión arterial y el electrocardiograma se monitorizaron de forma no-invasiva mediante un esfigmomanómetro semi-automático y un monitor-desfibrilador. Se tuvo un cuidado especial en retener la posición del transductor respecto de la pared torácica del paciente y mantener fija la posición del volumen de muestra de Doppler pulsado durante toda la realización del protocolo de dobutamina. Los fármacos vasodilatadores o bloqueadores beta fue suspendidos en las 24 horas previas a la realización de la prueba de estrés.

3.2.3. COHORTE RETROSPECTIVA (GRUPOS IV Y V)

El proceso de selección de los pacientes incluyó una revisión pormenorizada de sus historias clínicas, con codificación específica de los datos de comorbilidad, y antecedentes cardiovasculares de forma idéntica a los pacientes de la cohorte prospectiva. Se incluyeron sólo los pacientes en los que constara en su historia clínica las cifras de presión arterial medida en las cinco horas previas o posteriores a la realización del ecocardiograma (véase sección 3.1.1, página 93). Un estudio *ad hoc* realizado en nuestro laboratorio (40 pacientes ingresados) ha demostrado que los límites de acuerdo entre los valores de presión arterial sistólica medidos en el laboratorio comparados con los registrados en la historia clínica están comprendidos entre +4 y +11 mmHg (intervalo de confianza del acuerdo al 95%).

Los exámenes ecocardiográficos de la cohorte retrospectiva se realizaron siguiendo la rutina habitual del laboratorio de ecocardiografía. Así, se utilizaron diversos equipos de ultrasonidos (Hewlet Packard Sonos 1000, Sonos 1500 y Sonos 2500, Acuson Sequoia y Acuson Aspen), en base a la dotación del laboratorio. Todos los exámenes fueron grabados en una cinta de video formato VHS y revisados por un ecocardiografista con nivel III de experiencia.^{310,311} Las imágenes se obtuvieron en planos para-esternales, apicales, subcostales y supra-esternales a criterio del cardiólogo responsable de la realización del estudio. En todos los pacientes se interrogó la velocidad del chorro transaórtico mediante Doppler continuo y se obtuvieron *on-line* las medidas de velocidad

máxima del chorro así como del gradiente transvalvular sistólico máximo y medio. La toma de registros del tamaño y espectrogramas de Doppler pulsado del tracto de salida del ventrículo izquierdo se realizó a discreción del médico responsable de la prueba. Como se señaló en la sección 1.4 (página 84), los estudios de coste-beneficio han demostrado que no es necesario realizar estas medidas en caso de velocidad transvalvular aórtica inferior a 3 m/s (en presencia de función ventricular izquierda normal)²⁹²; esta es la rutina clínica habitual del laboratorio. Así se justifica que el Grupo IV mostrase menor severidad de la estenosis aórtica que el Grupo V. En caso de considerarse indicado, la estimación del volumen latido transvalvular, necesaria para el cálculo del área valvular, se realizó utilizando el mismo método que en la cohorte prospectiva.

Los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección se obtuvieron mediante el método de discos biplano o, cuando la calidad de la imagen no lo permitió, mediante estimación subjetiva.³¹² El grado de regurgitación mitral y aórtica se evaluó de 1 a 4+ en función de los hallazgos de los registros de Doppler color. Para el cálculo del área valvular mitral se utilizó el tiempo de hemipresión y la planimetría bidimensional.

3.2.4. SEGUIMIENTO CLÍNICO Y DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS DE SEGUIMIENTO

En ningún caso se informó al médico responsable de los pacientes de la cohorte prospectiva de más índices de estenosis aórtica que los clínicamente establecidos (velocidad máxima transvalvular, gradiente de presión transvalvular y área valvular). En particular, se le ocultaron los datos de resistencia valvular, índice de pérdida de trabajo ventricular y respuesta hemodinámica a la dobutamina. Los casos de interrupción prematura del protocolo de eco de estrés por aparición de síntomas sí fueron comunicados al médico responsable del paciente, puesto que se consideró que podrían ser útiles en la toma de decisiones clínicas (n= 2). Todos los pacientes de la cohorte prospectiva siguieron revisiones clínicas y ecocardiográficas anuales. Al final del periodo de seguimiento de 4 años, se revisaron las historias clínicas de todo el grupo y los pacientes todavía vivos fueron entrevistados directamente. Los pacientes que no acudieron a revisión fueron entrevistados por teléfono, de forma que se dispone de los datos de seguimiento de la cohorte completa. A los pacientes de la cohorte retrospectiva se les solicitó consentimiento

verbal para su participación en un estudio pronóstico observacional en el momento de la primera entrevista telefónica. Todos los pacientes aceptaron participar.

Los datos de seguimiento, específicamente, la realización de cirugía de reemplazo valvular o muerte se codificaron de las historias clínicas de los pacientes, sus certificados de defunción o la información proporcionada por los familiares directos. Los casos en los que no pudo precisarse de forma fiable la causa de la muerte se codificaron en blanco. Se consideró un **“objetivo-primario”** o **“evento combinado”** el reemplazo valvular aórtico o muerte de causa cardíaca durante el seguimiento, tanto para la cohorte prospectiva como para la retrospectiva.

Puesto que en un gran número de pacientes, la decisión de reemplazo valvular había sido tomada previamente a su inclusión en el estudio, se consideró que un análisis convencional de supervivencia sería inapropiado, puesto que sesgaría la aparición de los eventos relacionados con la estenosis aórtica hacia tiempos muy cortos. Por tanto, se preestableció, en el momento del diseño del estudio, un manejo estadístico distinto de este grupo. Los pacientes que fueron sometidos a reemplazo valvular o que fallecieron por causa cardíaca en los **tres meses** siguientes a su inclusión en el estudio fueron considerados portadores de una **“estenosis aórtica crítica”** y se excluyeron del análisis pronóstico de supervivencia a largo plazo. Se utilizó esta definición puramente clínica basada en la evolución de los pacientes y no a partir de ningún punto de corte concreto de los índices de severidad. El criterio de los tres meses se estableció porque es el tiempo máximo recomendado para reemplazar la válvula aórtica a un paciente sintomático.³¹³ También se ha utilizado el criterio de eventos cardiovasculares en los tres meses siguientes como criterio de exclusión en estudios de historia natural.³¹⁴ Por último, este periodo de tres meses es superior a la lista de espera de cirugía cardíaca una vez que el cardiólogo clínico sienta la indicación de reemplazo valvular en nuestra institución. Por tanto, a objetos del presente estudio, **un paciente se consideró que padecía una estenosis aórtica crítica si su orificio valvular era lo suficientemente pequeño para causar síntomas y requerir reemplazo valvular o inducir muerte de causa cardíaca en un periodo de tres meses posterior a su inclusión.**

3.3. CUANTIFICACIÓN Y POSTPROCESADO DE LOS ECOCARDIOGRAMAS

3.3.1. ANÁLISIS DE LOS ECOCARDIOGRAMAS

Los registros digitales obtenidos en el Grupo I, II y III se procesaron de forma idéntica al procesado *on-line* llevado a cabo en el Grupo IV y V. Todos los registros cuantificados *off-line* los analizó un mismo observador (J.B.). Se utilizó el software, los calibradores y los mandos presentes en los sistemas de ecocardiografía. En los Grupos I y II, se trazaron las áreas telediastólicas y telesistólicas del endocardio (AVI_D y AVI_s , respectivamente) a partir de secuencias en eje corto paraesternal. La velocidad de acortamiento circunferencial de fibra (V_{cf}), corregida para la frecuencia cardiaca, se midió como:

$$V_{cf} = \frac{AVI_D - AVI_s}{AVI_D \cdot PSE / \sqrt{RR}}, \quad 3.1$$

donde PSE representa el periodo sistólico de eyección medido como el tiempo transcurrido entre los ecos de apertura y de cierre de la válvula aórtica en el registro de Doppler aórtico y RR el ciclo cardiaco expresado en segundos. En todos los pacientes en los que fue posible, los volúmenes ventriculares izquierdos, la fracción de eyección y la masa ventricular izquierda se obtuvieron mediante el método de discos biplano, a partir de secuencias apicales de dos y cuatro cámaras.³¹²

El área valvular aórtica se estimó conforme a la ecuación de continuidad (véase sección 1.2.5, página 58). Para ello, el área de sección transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo se derivó de su diámetro, medido en eje largo para-esternal asumiendo una geometría circular. Se realizó una planimetría de tres a cinco espectrogramas consecutivos de velocidad en el tracto de salida y válvula aórtica en los pacientes en ritmo sinusal y de 8 a 10 en los pacientes en fibrilación auricular. Las integrales tiempo-velocidad (ITV) se obtuvieron promediando estos latidos tanto en el

tracto de salida del ventrículo izquierdo como en la aorta. El volumen latido (VL) se calculó como $VL = ITV_{TSVI} \cdot \pi \cdot r^2$ y el flujo medio transvalvular (\bar{Q}) como VL/PSE .¹⁸⁰ El gradiente medio de presión transvalvular sistólico ($\bar{\Delta P}$) se obtuvo utilizando la fórmula simplificada de Bernoulli (ecuación 1.7). El área valvular aórtica (AVA) se calculó a partir de las medidas anteriores como (ver ecuación 1.22):

$$AVA = \frac{\pi \cdot r^2 \cdot ITV_{TSVI}}{ITV_{Ao}}. \quad 3.2$$

El área valvular relativa (AVA_r) se calculó utilizando la expresión 1.23. En los Grupos II y III, la resistencia valvular aórtica (RVA) se calculó como:

$$RVA = \frac{\bar{\Delta P} \cdot 1.333}{\bar{Q}}, \quad 3.3$$

donde el valor 1.333 es el factor de conversión de las unidades de presión de mmHg a

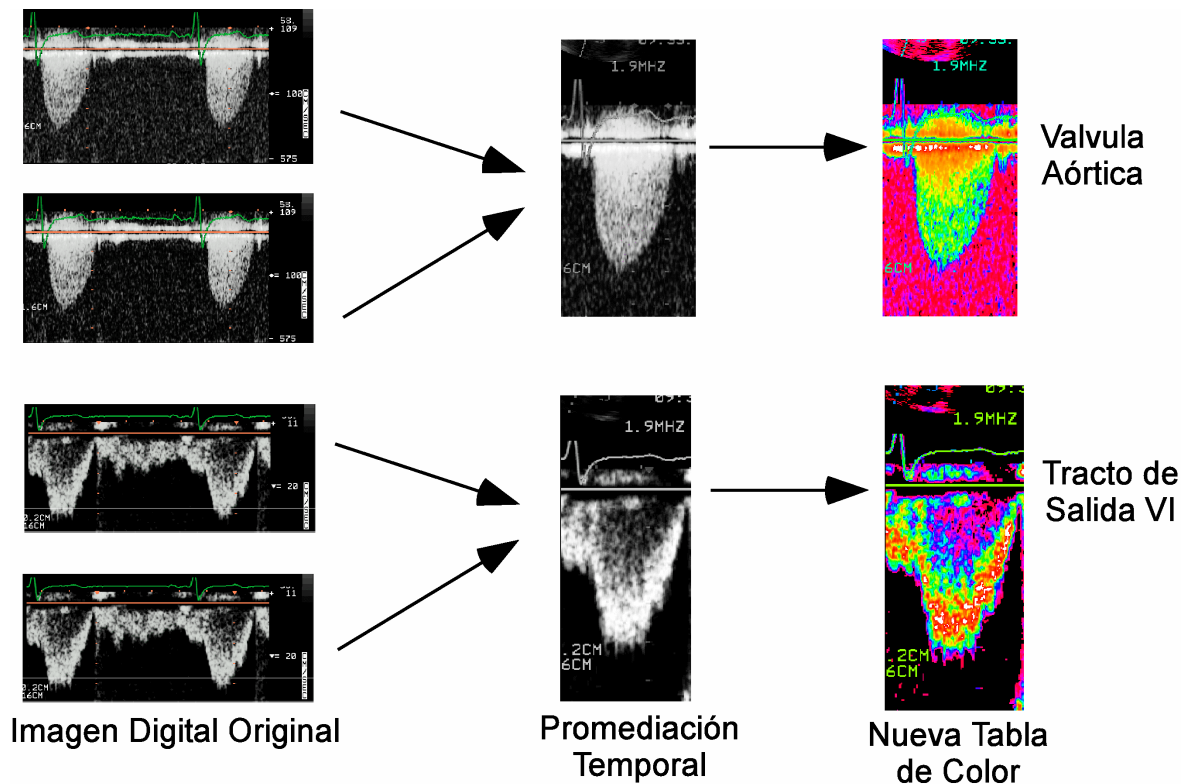


Figura 3.2 Metodología de postprocesado de los espectrogramas (I). Promediación temporal para mejorar la calidad de la imagen y cambio de la tabla de color para identificar la envolvente espectral y la velocidad modal. Ver texto para detalles.

dinas·cm⁻², lo que permite obtener la resistencia valvular en unidades de dinas·s·cm⁻⁵. Como se mencionó previamente, la resistencia valvular aórtica no se calcula de forma rutinaria en la práctica clínica, y por lo tanto no estaba directamente disponible en los pacientes del Grupo IV. En estos pacientes, la resistencia valvular se calculó a partir de los datos de área valvular y gradiente utilizando una expresión previamente desarrollada y validada a partir del Grupo II (ver más adelante, sección 4.1, página):

$$RVA = \frac{28 \cdot \sqrt{\Delta P}}{AVA}. \quad 3.4$$

El índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo (*IPTVI*) se expresó en % y se calculó conforme a la ecuación 1.37 como $IPTVI = 100 \cdot \overline{\Delta P} / (\overline{\Delta P} + PA_s)$, donde PA_s representa la presión arterial sistólica.

Con objeto de analizar la reproducibilidad de la medida de los índices de estenosis aórtica en nuestro laboratorio, se eligieron al azar 20 casos del Grupo II. En ellos se volvió a medir los espectrogramas y los diámetros del tracto de salida y se analizó la variabilidad inter e intraobservador³¹⁵ para la medida de los índices principales.

3.3.2. POSTPROCESADO DIGITAL DE LOS ESPECTROGRAMAS PARA EL ESTUDIO DE LA DINÁMICA DE FLUIDOS DE LA VÁLVULA AÓRTICA

El postprocesado digital de los espectrogramas para estudiar la cinética de apertura y cierre valvular se llevó a cabo en un ordenador PC-compatible independiente, utilizando programas de edición digital de imagen y algoritmos propios en MATLAB (versión 5.3; The MathWorks Inc. E.E.U.U.). Inicialmente, se realizó una promediación temporal de 6 a 8 latidos con vistas a mejorar la relación señal-ruido y a mejorar la calidad de la imagen.^{219,316,317} Para ello, se recortó la región correspondiente a cada latido de los espectrogramas aórtico y del tracto de salida del VI y se registraron utilizando la línea de base del Doppler y el inicio del QRS como referencia (Figura 3.2). Una vez alineados, los espectrogramas se promediaron píxel-a-píxel con objeto de obtener una imagen única, síntesis de los cuatro latidos. Con objeto de facilitar el reconocimiento de las máximas

intensidades espectrales (velocidad modal), el histograma de la imagen se expandió de forma lineal hasta llenar el rango dinámico de grises (8-bits, 256 niveles). Con el mismo propósito la tabla de grises se sustituyó por una tabla de espectro en color (Figura 3.2). Los espectrogramas del tracto de salida del ventrículo izquierdo y la aorta se alinearon temporalmente tomando nuevamente el electrocardiograma como referencia. Se calculó un índice adimensional de tiempo de eyección (τ) como la relación entre el tiempo instantáneo de eyección, t , y el PSE , de forma que $\tau = t/PSE$. Las envolventes de los espectrogramas se trazaron de forma manual tras ampliar la imagen (x3) utilizando una tableta digitalizadora y con la ayuda de curvas de Bèzier. Los puntos de referencia de estas curvas se editaron manualmente de forma que se aseguraba un dibujo exacto de las velocidades modales en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y las velocidades máximas instantáneas en la aorta (Figura 3.3). Las curvas se convirtieron posteriormente a números mediante “ingeniería inversa” y las velocidades instantáneas simultáneas se obtuvieron para las dos curvas utilizando interpolación cúbica. De esta forma, se obtuvieron 201 parejas de valores de velocidad instantánea en la aorta y el tracto de salida

del ventrículo izquierdo desde $\tau = 0$ a $\tau = 1$, en intervalos de $\tau = 0,005$, tanto en situación basal como en la dosis pico de dobutamina (sólo en situación basal en los sujetos control).

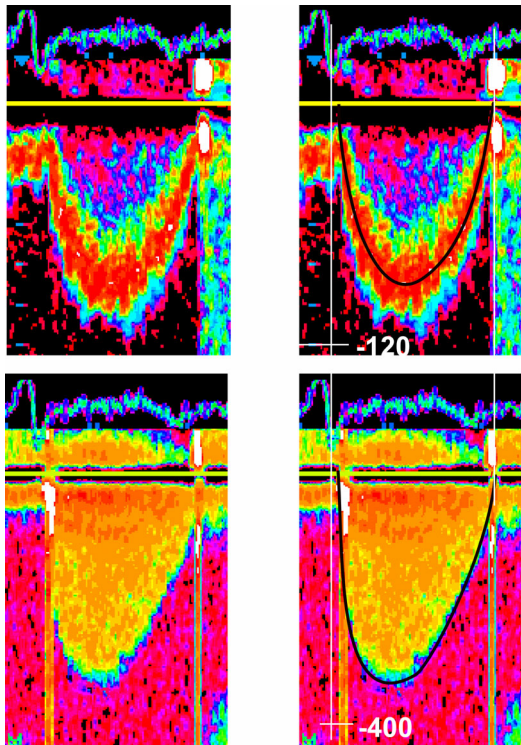


Figura 3.3 Metodología de postprocesado de los espectrogramas (II). Alineación (*izquierda*) y trazado de las envolventes (*derecha*) de los espectrogramas del tracto de salida del VI (*arriba*) y aorta (*abajo*).

3.4. PROTOCOLO EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

La validación *in vivo* de los principios matemáticos de la fórmula de Gorlin se llevó a cabo a partir de registros obtenidos en otro centro. Este sub-estudio tuvo por objeto realizar el análisis

matemático de las señales obtenidas en experimentos previos.^{136,318} Si bien los experimentos en sí no fueron realizados como parte de la presente tesis, se describen sus detalles con objeto de poder entender el análisis de post-procesado posterior. Los registros hemodinámicos obtenidos en esos experimentos fueron cedidos por la Universidad de Washington en Seattle, E.E.U.U. en el marco de un acuerdo bilateral de colaboración científica.

3.4.1. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO EXPERIMENTAL

El objetivo del acto quirúrgico fue el de crear un modelo de estenosis aórtica crónica caracterizado por rigidez valvular sin fusión comisural.³¹⁹ Los animales fueron tranquilizados con thiamylal sódico (18 mg/kg) y posteriormente anestesiados con halotano en 95% O₂/5% CO₂. Tras intubación orotraqueal, se ventiló a presión positiva a volumen constante a 20 ml/kg y 20 respiraciones por minuto. Se colocaron catéteres femorales arteriales y venosos para monitorización hemodinámica, recogida de muestras

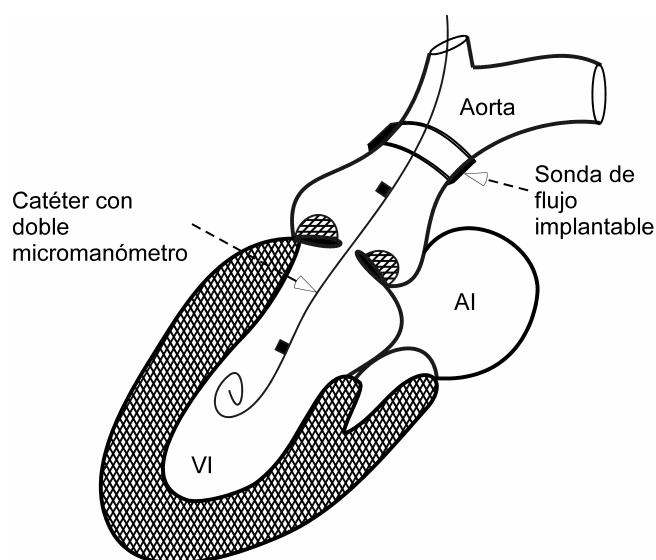


Figura 3.4 Esquema del experimento para obtener registro simultáneo de flujo y presiones en el VI y la aorta en animales con estenosis valvular crónica subcoronaria. Se utilizó un catéter de doble sensor a través de la aorta y una sonda de tiempo de tránsito Doppler en la aorta ascendente proximal. AI: aurícula izquierda

arteriales y administración de fluidos. El electrocardiograma y la presión arterial se monitorizaron de forma continua. Se indujo hipotermia mediante inmersión en agua helada y se monitorizó la temperatura rectal. Una vez alcanzada una temperatura de 25°C, se procedió a la toracotomía y la parada circulatoria. Se realizó una aortotomía en forma de “S” a través de una toracotomía derecha. Posteriormente se suturaron masas obstructivas de Teflón recubiertas de pericardio

(cilindros pequeños de 8-9 mm de largo y 5-6 mm de diámetro) en cada uno de los senos de Valsalva. Las masas se suturaron contra la base de cada una de las sigmoideas. Se prestó un cuidado especial en evitar distorsionar las cúspides valvulares y para no ocluir los *ostium* coronarios. Durante el recalentamiento se colocó una sonda de flujo basada en Doppler y “tiempo-de-tránsito” (Transonics, Ithaca, E.E.U.U.) de 16 mm de diámetro inmediatamente distal a la unión sino-tubular. Se realizaron operaciones “en blanco” en tres animales, siguiendo idéntico protocolo, pero sin la implantación de las masas aórticas. Análisis previos de estos experimentos han descrito el desarrollo progresivo de una estenosis aórtica valvular moderada-severa con reducción del área valvular e hipertrofia ventricular izquierda progresiva en estos animales.^{136,318} El análisis post-mortem de los animales demostró que las masas de Teflón se localizaban en una posición subcoronaria idéntica a los depósitos de calcio que se observan en la estenosis aórtica degenerativa-calcificada. Además de disminuir la motilidad de los velos, las sigmoideas se engrosaron paulatinamente pero sin fusión comisural.^{136,318}

3.4.2. ESTUDIOS HEMODINÁMICOS EXPERIMENTALES

Los animales fueron observados durante los 5 días posteriores a la intervención y fueron sometidos a estudios hemodinámicos seriados. Se realizaron 3 estudios en cada animal bajo anestesia general, a intervalos de dos semanas (33 estudios en total). Para ello, se calibró un catéter micromanómetro de presión de alta fidelidad con dos sensores situados a 5 cm de distancia y se insertó a través de la válvula aórtica desde la arteria carótida bajo control fluoroscópico (Figura 3.4). El catéter se manipuló para evitar atrapamiento en las trabéculas del VI y el transductor proximal se situó 1 – 2 cm encima del plano aórtico. Las presiones registradas por ambos sensores se calibraron y balancearon para ganancia idéntica y un cero común al inicio de cada estudio.^{136,318} Al final de cada estudio se confirmó una deriva de la señal de presión < 1 mmHg. El flujo transvalvular se registró utilizando un medidor de flujo Transonics T101D (error máximo $\pm 5\%$; reproducibilidad $\pm 2\%$). Los valores de flujo obtenidos con este método han demostrado una excelente correlación con los obtenidos mediante ecocardiografía-Doppler en estos animales.¹³⁶

Las señales instantáneas de flujo, de presión y de la derivación II del electro-

cardiograma se registraron simultáneamente en un ordenador PDP-11, y fueron digitalizadas a una frecuencia de muestreo de 200 Hz durante un periodo de 20 a 60 segundos. Posteriormente se alteró el gasto cardiaco mediante infusiones de suero salino y dobutamina y se repitieron las medidas una vez estabilizada la situación hemodinámica.

3.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS HEMODINÁMICOS

3.5.1. ANÁLISIS DE DINÁMICA DE FLUIDOS.

A partir de los pares de valores de velocidad instantánea registrados en la aorta ($V_{2(\tau)}$) y el tracto de salida ($V_{1(\tau)}$) obtenidos mediante interpolación de las envolventes de los espectrogramas (ver sección 3.3.2, página 106), se estimaron los parámetros hemodinámicos instantáneos. El gradiente transvalvular instantáneo se obtuvo como:

$$\Delta P_{(\tau)} = 4 \cdot \left(V_{2(\tau)}^2 - V_{1(\tau)}^2 \right). \quad 3.5$$

El área valvular relativa instantánea se calculó según la ecuación de continuidad (ecuación 1.23) como:

$$AVA_{r(\tau)} = V_{1(\tau)} / V_{2(\tau)}. \quad 3.6$$

El AVA_r es un índice adimensional que expresa el área valvular instantánea como una proporción del área de sección transversal del tracto de salida. Se obtuvieron curvas de AVA_r instantánea frente a τ , y se representaron normalizadas al valor máximo de AVA_r . Puesto que se asume que el diámetro del tracto de salida permanece invariable durante la eyección, los cambios en el AVA_r traducirán cambios en el orificio efectivo real de la válvula. Los índices clásicos, promediados para toda la eyección se calcularon como la media de los valores instantáneos durante la sístole. Puesto que el AVA_r no está definido cuando $V_{2(\tau)}$ es próximo a 0, no se consideraron los periodos de $\tau < 0,1$ y $\tau > 0,9$. De estas curvas se derivaron los siguientes parámetros: 1) AVA_r máxima, 2) tiempo al máximo

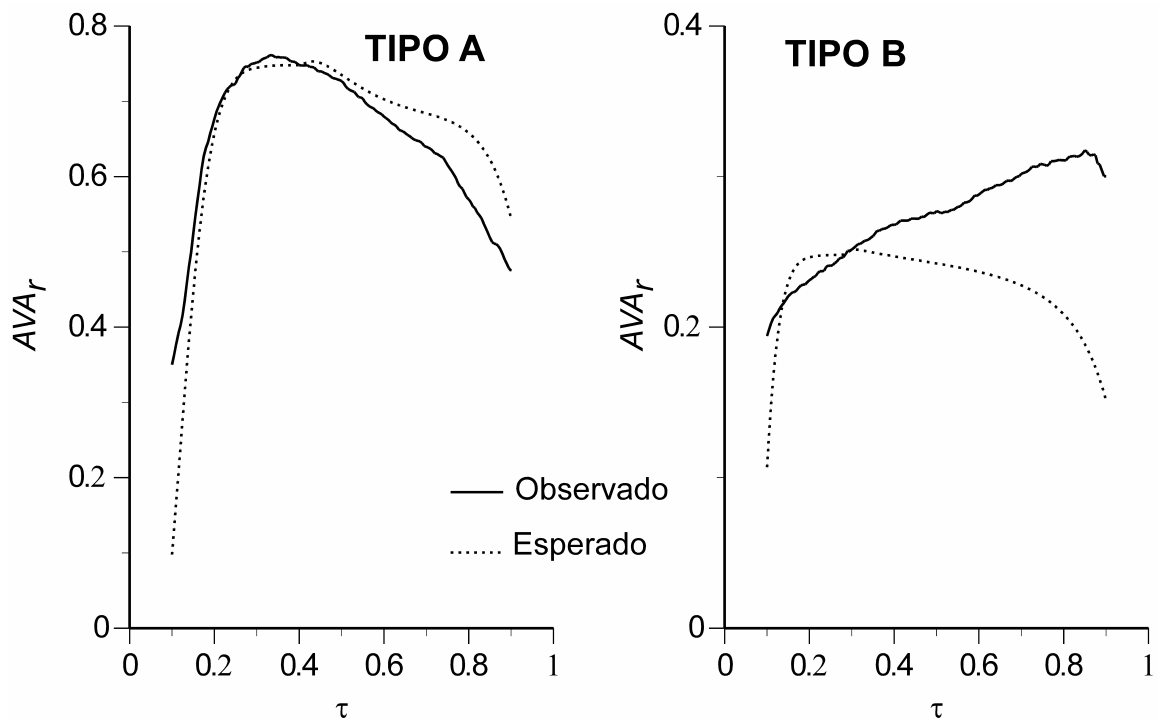


Figura 3.5 Análisis de la dinámica de fluidos del AVA_r durante la eyección (eje vertical) en un sujeto control (izquierda) y en el paciente #10. El eje horizontal representa el tiempo normalizado al periodo sistólico de eyección (τ). Los valores observados se muestran en *líneas sólidas*, mientras que las *líneas de puntos* muestran los valores esperados a partir de las ecuaciones teóricas. El patrón **Tipo A** (izquierda) se definió como un pico precoz durante la protosístole de AVA_r , seguido de cierre lento posterior. El **Tipo B** (derecha) se definió como un aumento progresivo de AVA_r con un valor máximo observado al final de la eyección.

AVA_r (τ_{pico}), 3) velocidad de cambio del AVA_r durante la proto-, meso- y tele-diástole ($VAVA_r = dAVA_r/d\tau$), y 4) el área bajo la curva normalizada de AVA_r - τ (ABC):

$$ABC = \int_{0.9}^{0.1} \frac{AVA_r}{AVA_{r\max}} d\tau. \quad 3.7$$

Valores positivos de $VAVA_r$ representan apertura valvular, mientras que valores negativos representan cierre. El ABC mide el rendimiento global de la válvula, de forma que los valores oscilan de 0 (válvula cerrada) a 0,8 (válvula completamente abierta durante toda la eyección, equivalente a $1 - [0,9 - 0,1]$). Las curvas se clasificaron en 2 grupos según su morfología (Figura 3.5). El tipo A se definió como el patrón dinámico descrito en los sujetos normales, situándose el máximo de AVA_r en la proto-sístole y cerrándose progresivamente durante el resto de la eyección.³²⁰ El tipo B se definió como un patrón de aumento progresivo del área valvular durante toda la eyección de forma que el $AVA_{r\max}$ ocurre en la telesístole.

La reproducibilidad inter e intraobservador de los parámetros de dinámica de fluidos se analizó en ocho casos seleccionados al azar que se volvieron a medir pasados tres meses.

3.5.2. COMPARACIÓN DE LOS ANÁLISIS DE DINÁMICA DE FLUIDOS CON LOS ESTUDIOS PREVIOS

La dinámica valvular instantánea obtenida con el método aquí descrito se comparó con la predicha por las ecuaciones de dinámica de fluidos de válvulas aórticas normales, las cuales han sido bien validadas en estudios experimentales.^{320,321} La curva de *apertura* valvular obtenida a partir de los espectrogramas se comparó con la predicha por.³²¹

$$\frac{d\lambda}{dt} = \frac{2TV_1}{L}(1-\lambda), \quad 3.8$$

donde, t representa el tiempo, T la totalidad del período eyectivo, λ el AVA_r durante la aceleración del flujo y L la longitud del velo, asumiéndose que es aproximadamente la mitad del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo. El *cierre* teórico de una válvula aórtica normal debe seguir:³²⁰

$$\frac{d^2\lambda}{d\tau^2} + \frac{16V_2}{3L} \cdot \frac{d\lambda}{d\tau} - (1-\lambda) \left[4 \frac{V_2^2}{L^2} + \frac{8}{3} \cdot \frac{1}{L} \cdot \frac{dV_2}{d\tau} \right] = \frac{2}{L} \cdot \frac{dV_2}{d\tau}, \quad 3.9$$

donde λ se corresponde con $AVA_r^{1/2}$ durante la deceleración del flujo. Ambas ecuaciones se resolvieron utilizando un algoritmo de Runge-Kutta de cuarto orden. La ecuación 3.8 se integró desde $\tau=0$ hasta el inicio de la deceleración del flujo ($dV_2/d\tau=0$) con la condición inicial de $\lambda=0$. La ecuación 3.9 se integró desde el inicio de la deceleración del flujo hasta $\tau=0,9$, con las condiciones iniciales de $\lambda=1$ y $d\lambda/dt=0$. Para las ecuaciones, V_1 y V_2 se expresaron en función del tiempo mediante el ajuste de una ecuación de regresión de cuarto orden ($R > 0,998$ para todos los casos). El AVA_r teórica obtenida con estas ecuaciones se normalizó al AVA_r observada al inicio de la deceleración del flujo.

3.5.3. ANÁLISIS DE LAS SEÑALES DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

El análisis de las señales de presión y flujo se llevó a cabo utilizando algoritmos programados al efecto en Matlab (v. 5.2. The Mathworks, Inc, E.E.U.U.). La señal de flujo instantáneo se corrigió antes de postprocesarla para una diferencia lineal de fase de 5 milisegundos debido al retraso en el procesado de la señal por el medidor de flujo. El gradiente de presión transvalvular instantáneo se obtuvo como la diferencia de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta. Debido al ruido de fondo en la señal de flujo, el inicio de la eyección se definió como el primer cruce por cero del registro de ΔP (véase Figura 4.10, página 135). El final de la eyección se definió como el cruce por cero de la señal de Q que le sigue. Los valores promediados para toda la eyección de flujo y gradiente de presión (\overline{Q} y $\overline{\Delta P}$, respectivamente), así como el volumen latido se calcularon como los valores medios durante este periodo de eyección. La exactitud de la definición del inicio de la eyección a partir de los registros de ΔP se verificó en 150 latidos seleccionados al azar. En ellos se comparó la identificación automática del inicio de la eyección con la estimación visual de la señal de Q , demostrando un error inferior a la resolución del convertidor analógico-digital ($1,6 \pm 4,9$ ms). Utilizando la metodología recomendada para la práctica clínica,³²² se obtuvo \overline{Q} dividiendo el volumen latido por el periodo de ΔP positivo ($\overline{Q}_{\Delta P > 0}$). De forma idéntica, $\overline{\Delta P}_{\Delta P > 0}$ se obtuvo promediando los valores positivos de ΔP , y el AVA se calculó a partir de estos valores “clínicos” de $\overline{Q}_{\Delta P > 0}$ y $\overline{\Delta P}_{\Delta P > 0}$.

El análisis de la relación instantánea entre ΔP y Q se llevó a cabo partiendo de los siguientes principios físicos. Según la fórmula de Bernouilli, expuesta en la ecuación 1.4, y suponiendo cierto el modelo de Torricelli de “orificio plano”, la relación instantánea ΔP - Q en presencia de una estenosis aórtica, debe seguir:^{271,272}

$$\Delta P = \rho \cdot \frac{dQ}{dt} \cdot \int_0^2 dx/A + \frac{\rho}{2} \cdot (v_2/Cd)^2 \cdot [1 - (A_2/A_0)^2], \quad 3.10$$

donde A representa el área de sección, v la velocidad de la sangre, Cd el coeficiente de descarga del orificio ($Cd = 0,9$ para todo el período de eyección; véase más adelante en sección 5.5.3, página 213),^{168,323} y ρ representa la densidad de la sangre. Los subíndices 0,

y 2 designan las posiciones meso-ventricular izquierda (donde se mide la presión intraventricular) y el borde libre de las sigmoideas ($A_2 = AVA$), respectivamente. Conforme a la ecuación de continuidad, la ecuación 3.10 se convierte en:³²³

$$\Delta P = \rho \cdot \frac{dQ}{dt} \cdot \int_0^2 dx/A + \frac{\rho \cdot Q^2}{2 \cdot AVA^2 \cdot Cd^2} \cdot \left[1 - (AVA/A_0)^2 \right]. \quad 3.11$$

La integral en el primer término de esta expresión representa una constante anatómica de disminución progresiva de la sección por donde fluye la sangre, desde la posición meso-ventricular hasta la aorta. Además, puesto que $A_0 \gg AVA$, el último término es aproximadamente 1, y la ecuación 3.11 puede simplificarse a:

$$\Delta P = J \cdot \rho \cdot \frac{dQ}{dt} + \frac{\rho \cdot Q^2}{2 \cdot AVA^2 \cdot Cd^2}, \quad 3.12$$

donde J representa la integral anatómica. Si esta expresión se cumple *in vivo*, debería ser posible derivar J y AVA mediante técnicas de regresión no lineal a partir de los datos instantáneos durante la eyección. La ecuación 3.12 caracteriza los tres componentes del gradiente transvalvular presentes en la estenosis aórtica:

$$\Delta P_T = \Delta P_L + (\Delta P_C + \Delta P_F), \quad 3.13$$

donde ΔP_T , ΔP_L , ΔP_C , y ΔP_F representan los componentes total, inercial (o local), convectivo, y friccional de la aceleración de la sangre, respectivamente. ΔP_F se calculó de la siguiente forma.³²³

$$\Delta P_F = \frac{\rho \cdot Q^2}{2 \cdot AVA^2} \cdot \left(1 - \left(\frac{AVA}{A_1} \right)^2 \right) \cdot \left(\frac{1}{Cd^2} - 1 \right), \quad 3.14$$

donde A_1 designa el área del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Obsérvese que si la expresión 3.12 se integra durante todo el periodo de eyección se obtiene una expresión muy próxima a la fórmula de Gorlin:

$$AVA = \frac{1}{Cd} \cdot \sqrt{\frac{\rho \cdot \bar{Q}^2}{2 \cdot \Delta P}} \approx k \frac{\bar{Q}}{\sqrt{\Delta P}}, \quad 3.15$$

y es conforme al supuesto de relación $\Delta P = f(Q^2)$. Si la expresión 3.12 se verifica *in vivo*, se confirmarían el modelo hidráulico de orificio plano para describir la dinámica de fluidos de la estenosis aórtica y sería incompatible, por definición, con el concepto de resistencia valvular.

La verificación de la expresión 3.12 se realizó evaluando la bondad del ajuste de los valores instantáneos de ΔP y Q a la expresión 3.12. Las dos constantes presentes en la ecuación, J y AVA se estimaron a partir de esta ecuación utilizando un algoritmo de ajuste de regresión no-lineal de Levenberg-Marquardt. El tiempo a la inversión del ΔP (t_R : mayor presión en la aorta que en el ventrículo izquierdo) se expresó normalizado al PSE . Todos las medidas hemodinámicas y los parámetros de ajuste de las curvas se llevó a cabo individualmente latido a latido y después se promediaron los resultados para toda la secuencia hemodinámica de aproximadamente 30 a 60 segundos. Los latidos con una variación $> 10\%$ en el ciclo cardíaco fueron rechazados. La relación entre las fuerzas inerciales debidas a los componentes de aceleración local y convectiva se analizaron mediante el cálculo del número de Strouhal (St) según:³²³

$$St = 2,87 \cdot \frac{Q_{\max}}{Q} \cdot \frac{AVA^{3/2}}{VL}, \quad 3.16$$

donde VL representa el volumen latido.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se presentan como valor medio \pm desviación estándar (DE), excepto en las distribuciones muy asimétricas que se describen como mediana \pm amplitud intercuartil (percentil 75 – percentil 25) y así se expresa en el texto. Se utilizó el análisis de regresión lineal o cuadrática mediante mínimos cuadrados para estudiar la asociación entre variables continuas. Además, estas variables se compararon mediante *t-tests* para una o dos poblaciones, salvo en grupos pequeños ($n \leq 15$) sin homogeneidad de varianza en los que se aplicó el test de Wilcoxon. Las variables categóricas de grupos pequeños se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de $p <$

0.05.

La autocorrelación entre los distintos índices de estenosis aórtica se analizó mediante análisis de “clusters” basados en el coeficiente de correlación ordinal de Spearman.³²⁴ Mediante esta técnica, los datos se dividen en grupos que están próximos entre sí. A su vez, los grupos se van sumando hasta formar un tronco único. La ecuación de regresión de la resistencia valvular aórtica se obtuvo a partir de los datos agrupados de todas las dosis de dobutamina de la población del Grupo I. Para ello, se investigó algebraicamente la asociación entre el área valvular, el gradiente transvalvular y la resistencia valvular, en base a sus definiciones matemáticas. Así, conforme a las expresiones 1.15 y 1.28,

$$AVA = \frac{Q}{k\sqrt{\Delta P}} \text{ y } RVA = \frac{\overline{\Delta P} \cdot 1.333}{\overline{Q}} \Rightarrow RVA = \frac{1.333 \cdot \overline{\Delta P}}{AVA \cdot k\sqrt{\Delta P}}.$$

Una nueva constante puede definirse como $a = 1.333/k$, de forma que ahora,

$$RVA = \frac{a\sqrt{\Delta P}}{AVA}. \quad 3.17$$

Puesto que el valor de k es 44,3, debiera cumplirse que $a \approx 30$. De esta forma, se conoce *a priori* la relación no lineal entre la resistencia valvular, el área y el gradiente. Este ajuste, así como el cálculo empírico del valor de la constante “ a ” se llevó a cabo mediante un algoritmo de regresión no-lineal de Newton-Raphson, estimándose su correspondiente intervalo de confianza.

El análisis de reproducibilidad de los índices y los valores de dinámica de fluidos se llevó a cabo mediante el análisis de acuerdo y sesgo (técnica de Bland y Altman),³¹⁵ el cálculo del índice Kappa, y del coeficiente de correlación intraclase.³²⁵

Los efectos hemodinámicos de la dobutamina se analizaron mediante análisis de la varianza de un factor para medidas repetidas (MANOVA). Después se compararon los índices de estenosis aórtica en situación basal y a la dosis de dobutamina que indujo máximo flujo transvalvular en cada paciente. Para ello se utilizó el coeficiente de correlación ordinal de Spearman y el *t-test* para medidas repetidas. Los cambios absolutos de los distintos índices se compararon mediante análisis factorial de la varianza seguidos

del test de Tukey-Krammer. Las diferencias interindividuales en la respuesta a la dobutamina se analizaron mediante análisis de regresión lineal para medidas repetidas y pendientes distintas, en el que la variable dependiente se transformó en su logaritmo natural para estabilizar la varianza. El análisis univariante de los factores asociados con el cambio en el área inducido por la dobutamina se realizó también mediante el coeficiente de correlación de Spearman. La etiología de la estenosis aórtica se codificó como una variable dicotómica, agrupando la etiología reumática y congénita en una categoría y la calcificada-degenerativa en otra. Las mismas variables se analizaron posteriormente en un modelo de regresión lineal multivariante. El mejor modelo de regresión lineal se seleccionó mediante el procedimiento de “todas las posibles combinaciones” centrado en el criterio de menor error medio cuadrático condicional de Mallow (índice C_p).³²⁶

Todos los modelos estadísticos utilizados en el análisis de eficacia clínica se diseñaron multivariantes y se elaboraron sobre el Grupo V. Se utilizaron modelos de regresión logística para analizar la correlación con el estado sintomático e identificar los pacientes con estenosis aórtica crítica. Para analizar el pronóstico a largo plazo se utilizó un modelo de supervivencia de riesgos proporcionales de Cox. El objeto de este subestudio era el de comparar la capacidad predictiva de cinco índices de estenosis aórtica (velocidad máxima del chorro, gradiente medio transvalvular, área valvular, resistencia valvular e índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo), así como del aumento del área inducido por la dobutamina. La autocorrelación necesariamente presente entre índices que se derivan de las mismas medidas originales y que tienen por objetivo cuantificar la severidad de una misma lesión impide la utilización directa de todos ellos en los modelos multivariantes. Por ello, se realizaron estrategias de reducción de datos con el propósito de evaluar el papel de las covariables potencialmente relevantes mediante un único *índice sintético de severidad*. Este índice sintético se calculó como el primer término de un análisis de componentes principales basado en la matriz de correlación de los cinco índices de severidad. Por tanto, el índice sintético de severidad engloba las características del conjunto de los cinco índices, proporcionando el mismo peso a cada uno de ellos. Los factores que se han descrito en estudios previos como asociados al estado sintomático o al pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica (edad, sexo, comorbilidad, estado sintomático, clase funcional, fracción de eyección, ritmo cardiaco, y patrón de llenado diastólico) se introdujeron en modelos saturados para cada predicción en los que se añadía el índice sintético como único parámetro de severidad de la estenosis aórtica. Las

covariables relevantes se seleccionaron mediante regresión escalonada hacia atrás (“*backwards stepwise variable selection*”) basada en el criterio de información de Akaike (χ^2 del modelo menos dos veces el número de parámetros excepto el intercepto).³²⁷ A continuación el índice sintético de severidad se reemplazó por cada uno de los cinco índices a comparar y finalmente se forzó en el modelo el incremento en el área producido por la dobutamina (pacientes procedentes de la cohorte prospectiva, Grupo 0).

Todos los modelos se validaron mediante remuestreo (“*bootstrapping*”) de 1.000 muestras para excluir el sobreajuste. Al evaluarse la capacidad predictiva de cada índice sobre la misma muestra utilizada para ajustar el modelo estadístico, el rendimiento predictivo está necesariamente sobreestimado. Clásicamente, esta limitación se ha obviado partiendo la muestra en dos grupos, uno de elaboración y ajuste y otro de prueba de la capacidad predictiva. Esto tiene la desventaja de requerir un mayor tamaño muestral que si ambos análisis se realizan en la misma población. Actualmente, las técnicas de validación cruzada y remuestreo permiten corregir el sesgo inducido por el sobreajuste, sin la necesidad de aumentar la muestra.³²⁷ Mediante remuestreo se obtienen estimadores más fiables de los parámetros estadísticos de la población de partida que mediante la estadística convencional.^{328,329} Recientemente, se ha utilizado esta técnica estadística para elaborar modelos de predicción pronóstica en portadores de prótesis valvulares.³³⁰ En el presente trabajo se utilizó *bootstrapping* con cadenas de remuestreo de Monte-Carlo con dos objetivos.³²⁸ En primer lugar se utilizó remuestreo para validar los modelos de regresión logística y Cox; así, se demostró un acuerdo excelente entre la población de partida (grupo de elaboración o entrenamiento) y cada “re-muestra” (grupo de validación): error absoluto máximo en la probabilidad de predicción $< 0,02$ y factor de reducción de la pendiente de los modelos $> 0,9$ para todos los modelos estadísticos.³³¹ Pero también, y más importante, se utilizó esta técnica de remuestreo para obtener un estimador ajustado y con sesgo corregido del parámetro de concordancia-probabilidad (C), equivalente al área bajo la curva característica receptor-operador (área bajo la curva ROC: *receiver-operator characteristic*) para cada modelo predictivo. Actualmente, está aceptado que el área bajo la curva ROC es el criterio con el cual deben compararse distintas pruebas o criterios diagnósticos de una misma enfermedad.^{332,333} Valores de $C = 1$ equivalen a una capacidad predictiva ideal. También mediante remuestreo se obtuvieron estimadores no sesgados de los parámetros de exactitud diagnóstica de los puntos de corte en los modelos univariantes y se calcularon sus intervalos de confianza.^{287,334} Se seleccionaron los modelos predictivos

con mayor valor de C para cada uno de los objetivos de eficacia clínica (estado sintomático, estenosis aórtica crítica y pronóstico a largo plazo) y la capacidad real de los modelos seleccionados se evaluó en el Grupo IV (n= 307). Para obtener los puntos de corte y definir los algoritmos clínicos de predicción se generaron árboles de clasificación y regresión a partir de las variables seleccionadas en los modelos de Cox y regresión logística (CARTs).³³⁵ Esta técnica optimiza de forma automática los puntos de corte de las variables continuas que mejor clasifican la variable dependiente (o su probabilidad en el caso de variables binarias), y han sido extendidos posteriormente para análisis de supervivencia.³³⁶ Si bien algunos autores discuten sobre la utilidad de establecer puntos de corte de las variables continuas de los modelos probabilísticos, éstas se decidieron incluir con objeto de simplificar la interpretación final del análisis estadístico. De hecho, es conocida la dificultad de los médicos clínicos de familiarizarse con modelos predictivos complejos que obliguen a juzgar razones de verosimilitud o áreas bajo la curva ROC.²⁸⁶ Proporcionar los puntos de corte facilita la comprensión de los hallazgos y la aplicación clínica diaria de los modelos predictivos.

Las tasas de supervivencia entre las distintas categorías de riesgo estratificadas se compararon mediante curvas de Kaplan-Meier y tests de “log-rank”.

Se realizó un análisis cuidadoso de todos los supuestos de regresión para todos los análisis utilizados en el presente trabajo. Para ello se analizaron de forma minuciosa las distribuciones de los residuales de los modelos de regresión lineal y logística, realizando las transformaciones matemáticas para no vulnerar los requisitos específicos de cada tipo de análisis. Asimismo, se validaron los supuestos de los modelos de supervivencia de riesgos proporcionales mediante la confirmación de ausencia de correlación entre el tiempo y los residuales de Scheonfeld.³²⁷

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando los programas JMP (Versión 3.0, SAS Institute Inc.), BMDP (versión PC90, BMDP Statistical Software Inc) (regresión múltiple basada en todas las posibles combinaciones), SPSS (Versión 4.0, SPSS Inc.). El análisis de eficacia clínica se hizo con el programa S-Plus (versión 2000, MathSoft Inc.), ampliado con las librerías de diseño y validación de modelos predictivos de Harrell^{327,337} y “*survcart*”.³³⁸

4. RESULTADOS

4.1. CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES HEMODINÁMICOS

La Figura 4.1 ilustra el resultado del análisis de “clusters” realizado sobre los cinco índices hemodinámicos calculados en el Grupo V. Como puede observarse, los cinco índices se dividieron inicialmente en dos grupos. Un *cluster* agrupó los tres índices de estenosis aórtica no corregidos para el flujo: la velocidad máxima, el gradiente medio y el índice de pérdida de trabajo ventricular, mientras

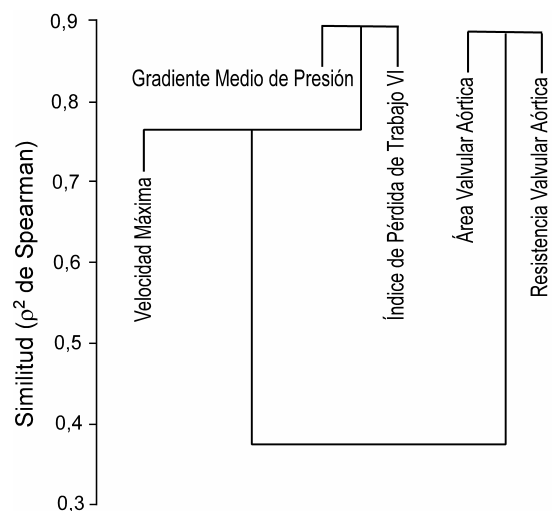


Figura 4.1 Asociación de los índices de estenosis aórtica entre sí, evaluada mediante análisis de “clusters” calculados a partir del coeficiente de correlación ordinal de Spearman (ver texto para detalles).

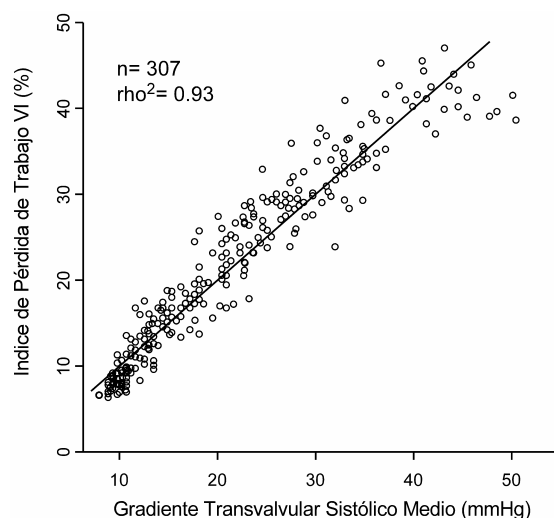


Figura 4.2 Correlación entre el gradiente medio de presión transvalvular y el índice de pérdida de trabajo ventricular obtenida a partir de los datos de los pacientes del Grupo IV.

que un segundo *cluster* englobó a los dos índices que sí consideran el flujo: el área y la resistencia valvular. La correlación fue muy alta ($\rho^2 > 0,85$) entre el área y la resistencia valvular, así como entre el área y la resistencia valvular, como era de esperar por las fórmulas que los definen. Sin embargo, la correlación entre los

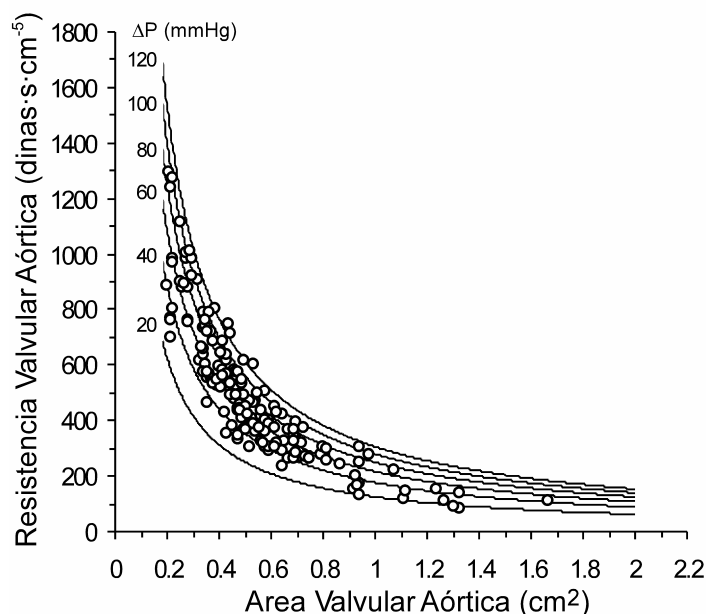


Figura 4.3 Correlación entre el área valvular y la resistencia válvula aórtica, obtenida para distintos valores de gradiente medio transvalvular (ΔP). Las curvas de regresión se obtuvieron a partir de la ecuación de regresión no lineal calculada al efecto (ver texto).

“clusters” de variables corregidas y no corregidas para el flujo fue mucho más baja ($\rho^2 = 0,36$).

La Figura 4.2 ilustra en detalle la asociación entre el índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo y el gradiente medio transvalvular. Obsérvese la dispersión progresiva de los residuales de la regresión a medida que aumenta la gradiente medio. En otras palabras, es de esperar mayor variación en los de

valores de pérdida de trabajo ventricular en cifras de gradiente medio elevado (por ejemplo > 35 mmHg) que entre pacientes con estenosis aórticas más ligeras (gradiente medio < 25 mmHg).

La Figura 4.3 resume el análisis de regresión entre el gradiente de presión, el área y la resistencia valvular aórtica, conforme a la ecuación 3.17. El valor estimado de “a” fue de 28 (intervalo de confianza asintótico del 95%: 27,81 a 28,01; $n = 175$; $R^2 = 0,99$). Obsérvese cómo realmente no existe una formulación única de la relación entre el área y la resistencia valvular, sino que existe una curva para cada valor de gradiente de presión. Así, la correlación entre los tres índices adopta la forma:

$$RVA = \frac{28 \cdot \sqrt{\Delta P}}{AVA} \quad 4.1$$

4.2. REPRODUCIBILIDAD DE LOS ÍNDICES HEMODINÁMICOS

La Tabla 4.1 resume el análisis de reproducibilidad realizado para los índices en situación basal. La menor variabilidad inter e intraobservador se observó para el índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo, seguido del gradiente medio, el área valvular y la resistencia valvular, con valores aproximados de error absoluto de un 3%, 8 mmHg, 1 cm² y 100 dinas·s·cm⁻⁵, respectivamente.

Tabla 4.1 Reproducibilidad de la medida de los índices ecocardiográficos de estenosis aórtica. Se muestra la variabilidad intra e interobservador tanto en términos absolutos como relativos.

	Intraobs.	Interobs.
$\overline{\Delta P}$ (mmHg)	5 ± 4	8 ± 4
$\overline{\Delta P}$ (%)	9 ± 6	14 ± 7
AVA _r (%)	5 ± 6	5 ± 6
AVA (cm ²)	0,07 ± 0,07	0,08 ± 0,09
AVA (%)	14 ± 11	18 ± 16
RVA (dinas·s·cm ⁻⁵)	88 ± 66	100 ± 92
RVA (%)	18 ± 12	21 ± 17
IPTVI (% absoluto)	2 ± 1	3 ± 1
IPTVI (% relativo)	6 ± 4	10 ± 5

Datos expresados como media ± DE. Abreviaturas como en las tablas anteriores.

La reproducibilidad de los parámetros obtenidos mediante postprocesado digital de los espectrogramas y su acuerdo con los índices obtenidos de forma convencional se muestra en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2 Reproducibilidad y acuerdo con los índices convencionales de los parámetros obtenidos mediante post-procesado digital de espectrogramas.

	Parámetro	$R_{\text{intraclass}}$	Diferencia (Media \pm DE)
Variabilidad Intraobservador			
	$\overline{AVA_r}$	0,99	0,03 \pm 0,03
	$\overline{\Delta P}$	0,99	1,0 \pm 2,2 mmHg
	Integral Tiempo-Velocidad del TSVI	0,98	0,4 \pm 1,5 cm
	Area bajo la curva $AVA_{r\tau}$ (ABC)	0,56	0,009 \pm 0,06
	τ_{max}	0,72	0,14 \pm 0,33
	Tipo de Curva (A ó B) (Kappa)	1	-
Variabilidad Interobservador			
	$\overline{AVA_r}$	0,98	0,02 \pm 0,04
	$\overline{\Delta P}$	0,98	2,8 \pm 4,6 mmHg
	Integral Tiempo-Velocidad del TSVI	0,98	1,7 \pm 3,0 cm
	Area bajo la curva $AVA_{r\tau}$ (ABC)	0,53	0,06 \pm 0,06
	τ_{max}	0,90	0,07 \pm 0,05
	Tipo de Curva (A ó B) (Kappa)	0,75	-
Acuerdo con los índices convencionales			
	$\overline{AVA_r}$	0,91	0,01 \pm 0,02
	$\overline{\Delta P}$	0,86	2,3 \pm 10,4 mmHg
	Integral Tiempo-Velocidad del TSVI	0,79	2,8 \pm 1,3 cm

$R_{\text{intraclass}}$: coeficiente de correlación intraclass; τ_{max} : tiempo normalizado al AVA_r máxima.

4.3. EFECTOS DE LA DOBUTAMINA

4.3.1. RESPUESTA CLÍNICA

No se produjo ninguna complicación mayor con la infusión del fármaco ($n=47$; Grupo 0). Cuatro pacientes (9%) presentaron angina de pecho que desapareció en menos de 10 minutos tras la suspensión de la infusión de dobutamina y la administración de atenolol. Los cuatro referían historia de angina de esfuerzo previa y la coronariografía demostró enfermedad coronaria multivaso en dos de ellos; no se encontraron lesiones angiográficas en los otros dos. Un paciente presentó una crisis de taquicardia auricular asintomática que revirtió a ritmo sinusal con la administración de atenolol. Por último, un paciente presentó un episodio de hipotensión asintomática (descenso de 22 mmHg de la presión arterial sistólica). Se evidenció aceleración tele-sistólica a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo en tres pacientes, lo que obligó a interrumpir la infusión del fármaco antes de que se produjese “aliasing” en el espectrograma de Doppler pulsado a ese nivel.

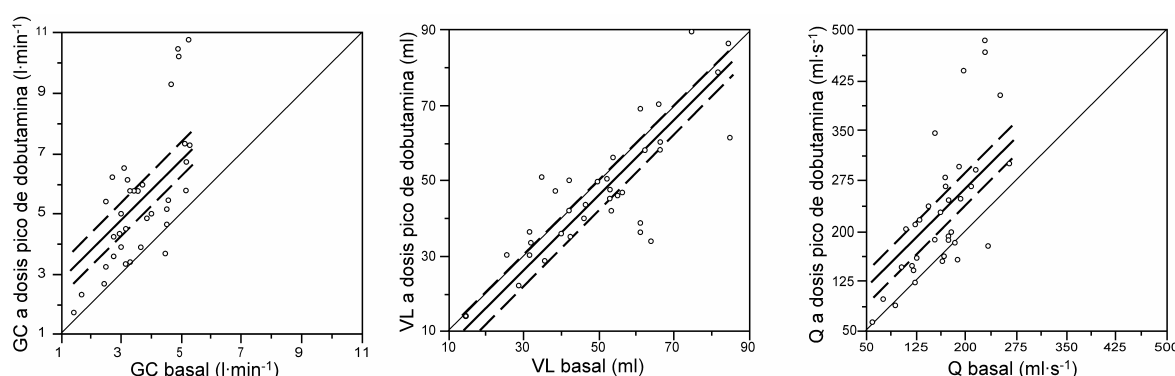


Figura 4.4 Diagramas de puntos de las variables hemodinámicas en situación basal (eje horizontal) y a la dosis pico de dobutamina. Los valores encima de la línea de identidad (*línea fina*) representan un aumento de la variable hemodinámica desde la situación basal a la dosis pico; los valores debajo de la línea representan un descenso. La *línea gruesa* tiene la misma pendiente que la línea de identidad, pero se ha desplazado en ordenadas el valor medio de la diferencia entre las medidas basales y a dosis pico de dobutamina. Las *líneas discontinuas* representan el intervalo de confianza al 95% para esta diferencia. La ausencia de significación en el cambio del volumen latido se demuestra por estar la línea de identidad comprendida dentro del intervalo de confianza. GC: gasto cardíaco; Q: flujo transvalvular sistólico; VL: volumen latido.

4.3.2. EFECTOS HEMODINÁMICOS

La Figura 4.4 resume los cambios hemodinámicos inducidos por la dobutamina en los 35 pacientes en ritmo sinusal (Grupo I). El gasto cardiaco pasó de $3,6 \pm 1,0$ l/min en situación basal a $5,5 \pm 2,2$ a dosis pico de dobutamina ($p < 0,0001$ para la comparación entre todas las dosis). Sin embargo, este aumento se debió a un aumento de la frecuencia

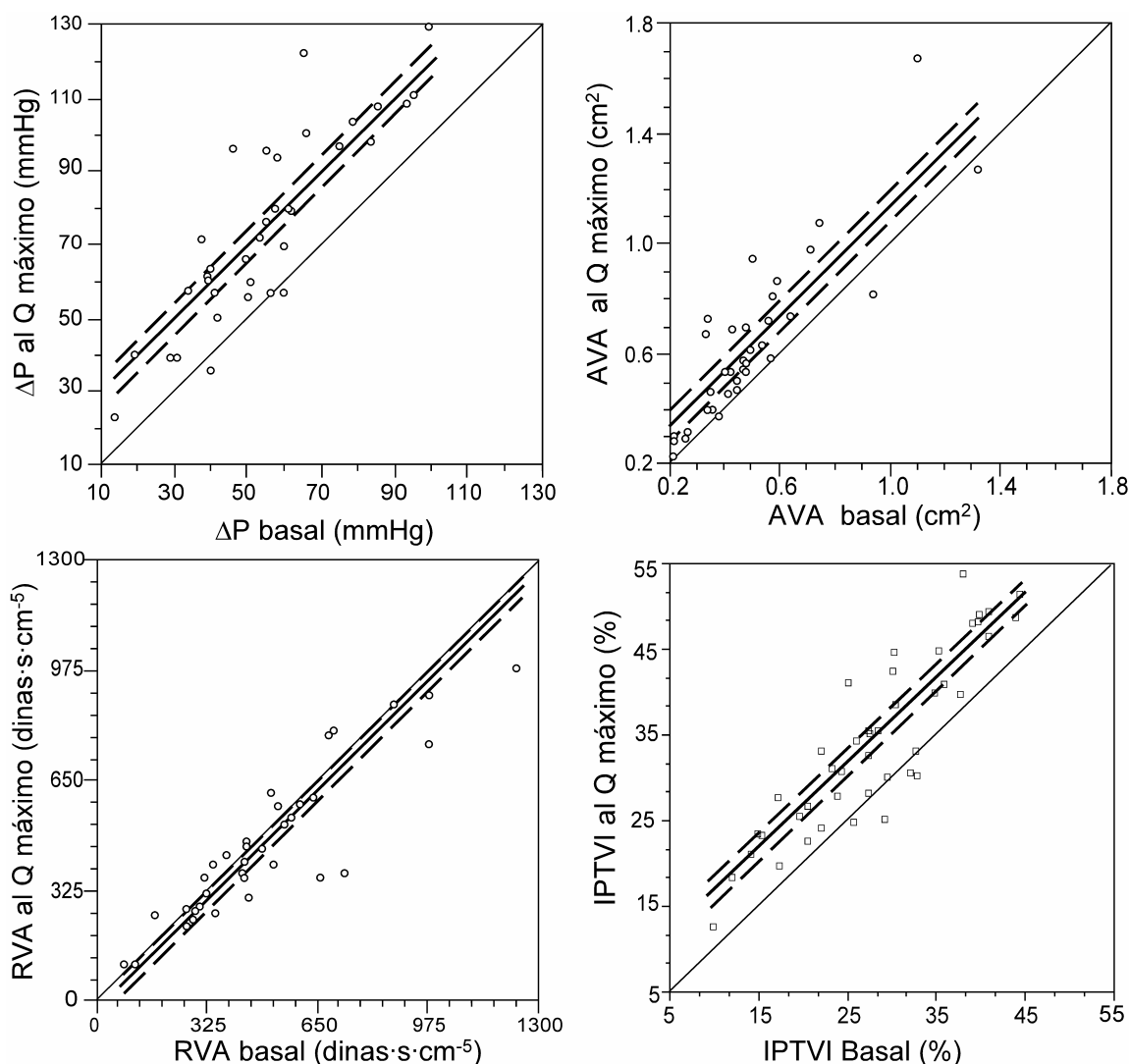


Figura 4.5 Diagrama de puntos de los índices de estenosis aórtica en situación basal y al flujo (Q) máximo transvalvular inducido por la dobutamina. Se observan grandes diferencias interindividuales en el cambio de un determinado índice (por ejemplo en la resistencia valvular) puesto que pacientes con valores similares en situación basal muestran una gran dispersión de valores a la dosis de máximo Q. Abreviaturas como en las figuras previas

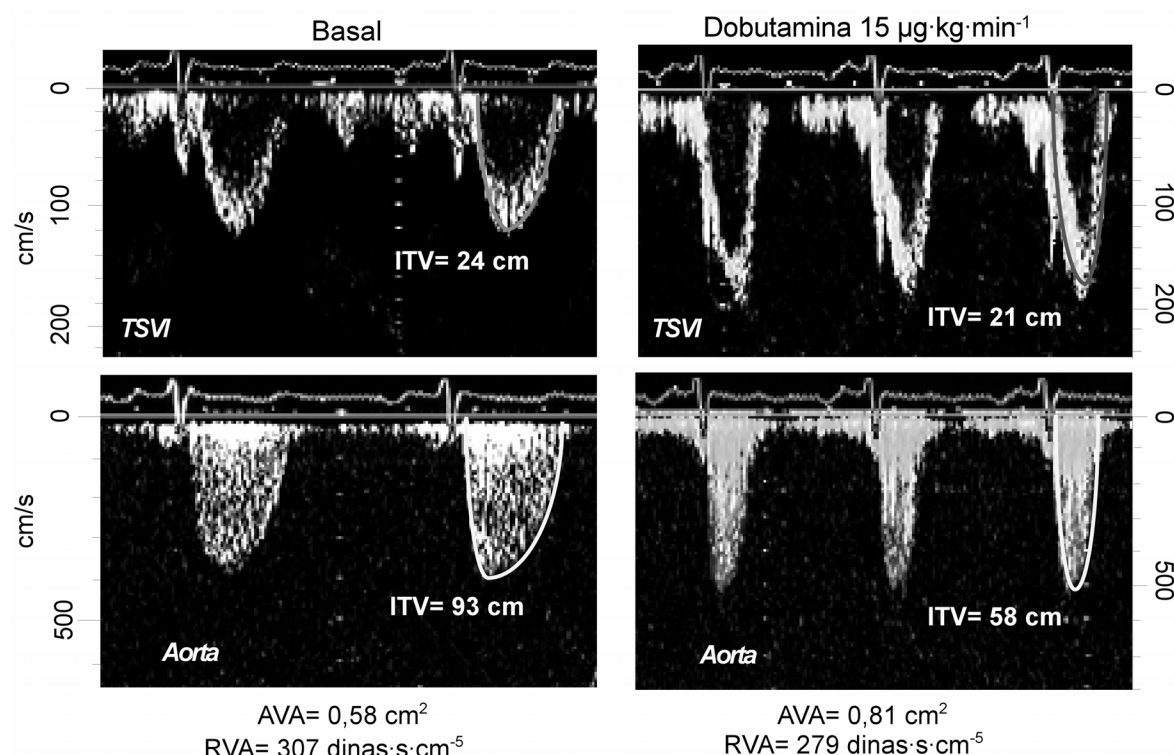


Figura 4.6 Ejemplo de los efectos de la dobutamina en un paciente con estenosis aórtica degenerativa calcificada. Se muestran los espectrogramas en el tracto de salida del VI (*arriba*) y aorta (*abajo*), obtenidos mediante Doppler pulsado y continuo en situación basal (*izquierda*) y tras la infusión de dobutamina (*derecha*). Se muestra un aumento del 40% en el área valvular, mientras que la resistencia valvular descendió tan sólo un 10%. ITV: integral tiempo-velocidad.

cardiaca, puesto que el volumen latido permaneció constante ($p = 0,06$). El acortamiento del periodo sistólico de eyección indujo un aumento del flujo medio transvalvular de 164 ± 48 a 229 ± 103 ml/s ($p < 0,0001$). Se observó una correlación lineal entre el flujo y la dosis de dobutamina infundida en cada momento ($r^2 = 0,93$, $p < 0,0001$), pero la respuesta del flujo a la infusión de la dobutamina fue diferente entre los distintos individuos ($p < 0,0001$ y $p = 0,001$ para los efectos de las diferencias entre sujetos y la interacción entre-sujetos·dobutamina, respectivamente). Las cifras de presión arterial sistólica y diastólica no se modificaron con la infusión del fármaco ($p = 0,2$).

4.3.3. EFECTOS SOBRE LOS ÍNDICES DE ESTENOSIS AÓRTICA

La Figura 4.5 muestra los cambios inducidos por la dobutamina sobre el gradiente,

el área y la resistencia valvular. Los dos primeros índices aumentaron significativamente ($p < 0,0001$ para ambos). El aumento medio del gradiente fue del 40% a la dosis de dobutamina que indujo máximo flujo transvalvular (de 55 ± 21 a 75 ± 26 mmHg, intervalo de confianza del 95% del incremento [IC95%]: 15 a 25 mmHg). De la misma forma, el área valvular aumentó un 28% (de $0,5 \pm 0,2$ a $0,6 \pm 0,3$ cm², $p < 0,0001$, IC95%: 0,1 a 0,2 cm²). Por el contrario, no se observaron cambios en la resistencia valvular con la infusión de dobutamina al comparar todas las dosis administradas ($p = 0,6$); no obstante, sí se encontró una pequeña disminución al comparar la situación basal con la dosis de máximo flujo (media 4%, de 498 ± 252 a 459 ± 222 dinas·s·cm⁻⁵, $p = 0,04$, IC95%: 2 a 76 dinas·s·cm⁻⁵). Los cambios observados en el Grupo II (estenosis aórtica aislada) fueron muy similares: el gradiente medio aumentó un 42% (de 57 ± 22 a 79 ± 25 mmHg, $p < 0,0001$, IC95%: 16 a 26 mmHg) y el área un 31% (de $0,4 \pm 0,2$ a $0,6 \pm 0,3$ cm², $p < 0,0001$, IC95%: 0,1 a 0,2 cm²), mientras que la resistencia no se modificó (de 518 ± 263 a 476 ± 263 dinas·s·cm⁻⁵, $p = 0,08$). Un ejemplo de los cambios en los índices hemodinámicos inducidos por la infusión de dobutamina se muestra en la Figura 4.6.

Los valores de área y resistencia valvular obtenidos durante el flujo máximo de

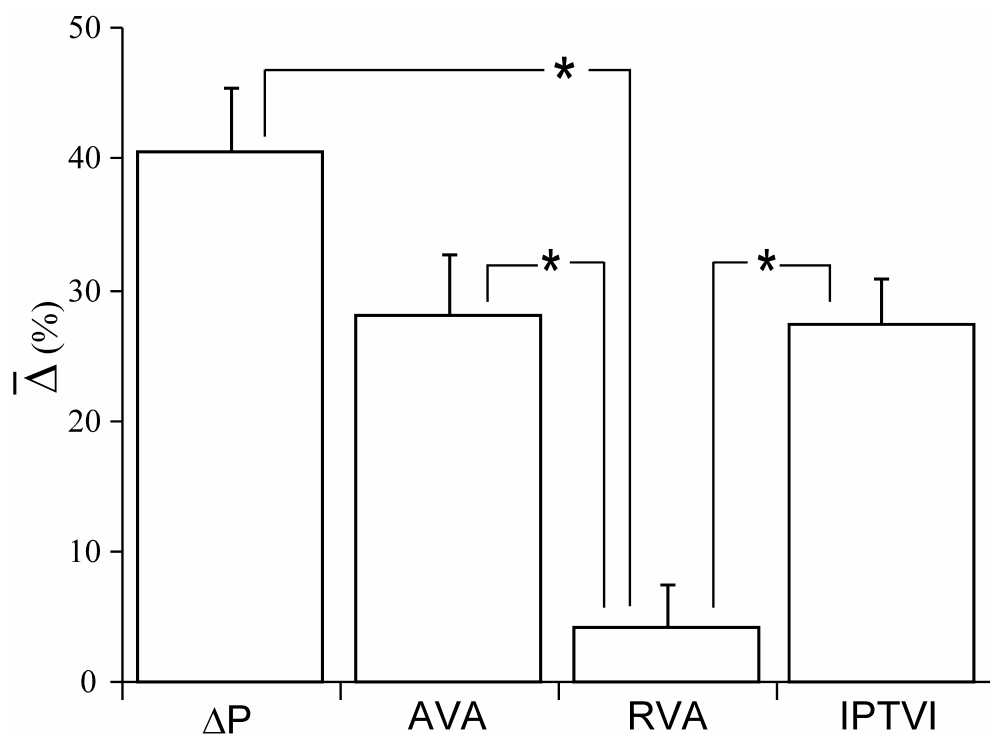


Figura 4.7 Cambios porcentuales absolutos medios (DE) [$\bar{\Delta}(\%)$] en los índices de estenosis aórtica observados desde la situación basal a la dosis de dobutamina de máximo Q. * $p < 0,01$ para el test de Tuckey-Kramer. Abreviaturas como en figuras previas

dobutamina correlacionaron estrechamente con los valores basales ($\rho^2 = 0,85$ y $0,87$, respectivamente). El cambio medio absoluto porcentual de la resistencia valvular, observado entre la situación basal y la dosis de máximo flujo fue menor que el observado para el área valvular y el gradiente ($p < 0,0001$ y $p < 0,01$, respectivamente); no se observaron diferencias entre los dos últimos índices (Figura 4.7).

Dos pacientes presentaban un área valvular pequeña ($\leq 0,7 \text{ cm}^2$) y un bajo gradiente en el estudio basal ($\leq 35 \text{ mmHg}$). Uno de ellos era una mujer que padecía hipertensión arterial esencial de largo tiempo de evolución y estaba asintomática. A pesar de que su función ventricular era aparentemente normal ($FE = 0,70$; $V_{cf} = 1,4 \text{ s}^{-1}$), tanto su índice cardíaco como su flujo transvalvular eran muy bajos (índice cardíaco = $1,7 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$; $\bar{Q} = 190 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$). La infusión de dobutamina aumentó el flujo un 85%, aumentando el área un 60% (de $0,4$ a $0,7 \text{ cm}^2$) y disminuyendo la resistencia un 26% (de 354 a $261 \text{ dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$). El otro paciente padecía insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción ventricular izquierda severa ($FE = 0,30$; $V_{cf} = 0,8 \text{ s}^{-1}$; índice cardíaco = $0,9 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$; $\bar{Q} = 59 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$). La dobutamina, infundida hasta dosis de $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, no indujo mejoría en el flujo (6% de aumento) ni en el área valvular (de $0,2$ a $0,2 \text{ cm}^2$); la resistencia aumentó un 15% (de 697 a $801 \text{ dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$).

4.4. FACTORES RELACIONADOS CON EL AUMENTO DE ÁREA VALVULAR

En cada paciente se observó una correlación muy estrecha entre el área valvular y el flujo para cada dosis de dobutamina ($R^2 = 0,98$; $p < 0,0001$). Sin embargo, el grado de dependencia del flujo fue distinto entre pacientes ($p < 0,0001$ y $p = 0,006$ para los efectos entre-paciente y entre-paciente-flujo, respectivamente). Estas variaciones interindividuales en el grado de dependencia del flujo obligan a analizar en detalle los factores potencialmente implicados con la dependencia del flujo.

Las variables relacionadas con el aumento de área inducido por la dobutamina se muestran en la Tabla 4.3. Mediante el análisis multivariante se observó que el grado de aumento del flujo inducido por la dobutamina fue el factor más importante relacionado con el aumento del área ($\beta = 0,90$), seguido por la etiología calcificada-degenerativa de la enfermedad ($\beta = 0,29$), la velocidad de acortamiento circunferencial de fibra del ventrículo izquierdo ($\beta = 0,22$), y el flujo basal ($\beta = -0,28$).

Tabla 4.3 Variables asociadas al aumento absoluto del área en el grupo de pacientes con estenosis aórtica aislada (Grupo II).

	Univariante		Multivariante		
	ρ	p	b	β	p
<i>Estado sintomático</i>					
Disnea, angina o síncope	0,3	0,1	—	—	—
<i>Etiología de la estenosis aórtica</i>					
Calcificada-degenerativa	0,03	0,9	0,1	0,29	0,002
<i>Índices de Función VI</i>					
Fracción de Eyección	0,3	0,02			
Vcf	0,5	0,11	0,06	0,22	0,01
Índice de masa VI	-0,5	0,01			
<i>Factores Hemodinámicos</i>					
Gasto cardíaco basal	0,2	0,3			
\bar{Q} basal	0,2	0,3	-0,0008	-0,28	0,04
AVA basal	0,3	0,1	0,13	0,19	0,2
RVA basal	-0,4	0,07			
$\Delta \bar{P}$ basal	-0,2	0,33			
$\Delta \bar{Q}$ inducido por dobutamina	0,9	<0,0001	0,002	0,90	<0,0001

Modelo de regresión múltiple seleccionado mediante procedimiento de "todos los subgrupos posibles" basado en el mejor índice C_p ($r^2 = 0,91$; $EE = 0,05 \text{ cm}^2$; $p < 0,0001$ para el modelo global). Abreviaturas conforme a tablas previas. b: coeficiente de cada factor en la regresión. β : coeficiente estandarizado que permite comparar la magnitud de los efectos.

4.5. ANÁLISIS DE LA DINÁMICA DE FLUIDOS

4.5.1. DINÁMICA DE FLUIDOS EN PACIENTES Y CONTROLES

El AVA_r de los sujetos control aumentó rápidamente, alcanzó un pico en la proto-sístole ($\tau_{\max} = 0,43 \pm 0,34$) y se cerró progresivamente durante la meso- y tele-sístole (Figura 4.8); todos los controles excepto dos (80%) mostraron un patrón de apertura tipo A. Por el contrario las válvulas estenóticas alcanzaron el pico de AVA_r al final de la eyección ($\tau_{\max} = 0,86 \pm 0,18$; $p = 0,001$) y todos los pacientes excepto tres (80%) mostraron un patrón de cinética valvular tipo B ($p = 0,03$). Las ecuaciones teóricas de dinámica de fluidos predijeron con exactitud el patrón de apertura de los sujetos control (Figura 3.5 y Figura 4.8).

Las válvulas estenóticas mostraron una $VAVA_r$ en la proto-sístole mucho más lenta

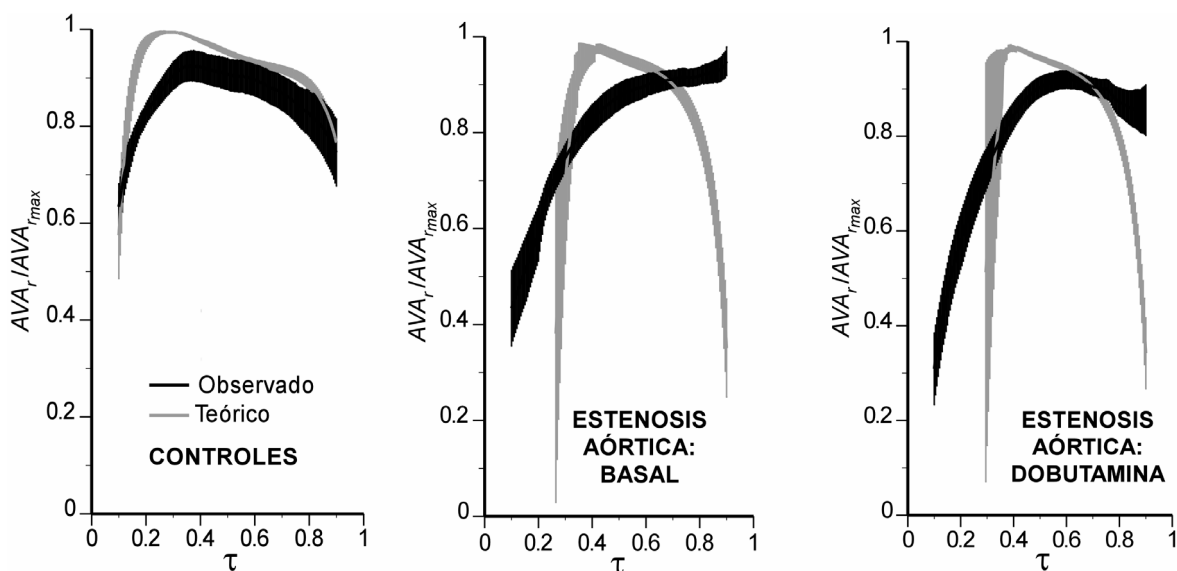


Figura 4.8 Valores medios \pm EEM del área valvular instantánea (AVA_r) (eje vertical) versus tiempo de eyección normalizado (τ) (eje horizontal) de los controles (izquierda), y de los pacientes en situación basal (centro) y al máximo flujo transvalvular inducido por dobutamina (derecha). Los valores teóricos, predichos a partir de las ecuaciones de dinámica de fluidos se han sobreimpuesto en gris. El AVA_r se ha normalizado para su valor máximo para comparar las diferencias dinámicas. Sólo se muestran los valores positivos predichos por las ecuaciones de dinámica de fluidos.

que las normales $0,01 \pm 0,02$ vs. $0,11 \pm 0,05$ ($p=0,004$), y estaban abriéndose cuando estas se estaban cerrando, tanto para la fase meso- ($0,01 \pm 0,01$ vs. $-0,01 \pm 0,04$, $p=0,004$) como tele-sistólica ($0,01 \pm 0,01$ vs. $-0,05 \pm 0,07$; $p=0,01$). A pesar de estas diferencias en la dinámica de fluidos, el área bajo la curva normalizada de AVA_r , global de las válvulas de los pacientes y los controles fue similar ($0,69 \pm 0,05$ vs. $0,63 \pm 0,05$; $p=0,1$). Las ecuaciones teóricas de dinámica de fluidos fueron muy inexactas para predecir la dinámica de fluidos de las válvulas estenóticas (Figura 3.5 y Figura 4.8).

4.5.2. CAMBIOS INDUCIDOS POR LA DOBUTAMINA EN LA DINÁMICA DE FLUIDOS

Tabla 4.4 Cambios en los parámetros de dinámica de fluidos inducidos por la infusión de dobutamina.

Paciente	BASAL				DOBUTAMINA (Q MÁXIMO)			
	AVA_{rmax}	τ_{max}	ABC	Tipo	AVA_{rmax}	τ_{max}	ABC	Tipo
1	0,11	0,90	0,60	B	0,14	0,90	0,61	B
2	0,31	0,50	0,65	A	0,39	0,62	0,57	A
3	0,20	0,55	0,62	A	0,23	0,61	0,70	A
4	0,15	0,91	0,62	B	0,16	0,90	0,66	B
5	0,20	0,90	0,63	B	0,19	0,35	0,74	A
6	0,08	0,73	0,64	B	0,12	0,90	0,60	B
7	0,25	0,90	0,52	B	0,21	0,87	0,65	B
8	0,10	0,53	0,63	A	0,15	0,53	0,52	A
9	0,13	0,90	0,61	B	0,24	0,90	0,55	B
10	0,32	0,86	0,68	B	0,30	0,59	0,69	A
11	0,17	0,73	0,74	B	0,27	0,90	0,61	B
12	0,14	0,90	0,77	B	0,16	0,41	0,69	A
13	0,24	0,90	0,67	B	0,21	0,70	0,71	B
14	0,22	0,83	0,65	B	0,41	0,79	0,56	B
15	0,13	0,86	0,62	B	0,12	0,45	0,65	A
Mediana	0,17	0,86	0,68		0,21*	0,70 [‡]	0,65	†
AIQ	0,1	0,18	0,12		0,11	0,36	0,12	

*: $p < 0,05$; †: $p < 0,1$; ‡: $p = 0,1$. Abreviaturas igual que en las tablas previas. Todos los parámetros son adimensionales. AIQ: amplitud inter-cuartil. ABC: área bajo la curva de $AVA_r - \tau$.

En el Grupo III la dobutamina aumentó el flujo transvalvular en un $32 \pm 24\%$, el

gradiente medio en un $33 \pm 27\%$ y el área valvular en un $18 \pm 20\%$ ($p < 0,01$ para todos los índices, Tabla 4.4). La dinámica de fluidos de los pacientes se modificó por la infusión del fármaco, dando lugar a curvas de apertura valvular más próximas a las de los sujetos control (Figura 4.8 y Tabla 4.4). Al máximo flujo transvalvular, las válvulas estenóticas se abrieron más rápido en la proto-sístole, incrementaron su AVA_{rmax} ($p < 0,05$ para ambos), y mostraron una tendencia hacia una $VAVA_r$ más lenta ($p = 0,06$). Con la dobutamina cuatro pacientes cambiaron de un patrón tipo B a uno tipo A, mientras que el patrón de apertura de los tres pacientes con patrón tipo A no se modificó ($p < 0,1$) (Tabla 4.4).

4.5.3. IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS PATRONES DE DINÁMICA DE FLUIDOS

No se encontró asociación alguna entre el tipo de patrón de apertura y el área valvular, el flujo, el gradiente de presión transvalvular, el estado sintomático ni la etiología de la estenosis aórtica. Sin embargo, comparado con el tipo A, el tipo B de apertura valvular se asoció a valores inferiores de presión arterial sistólica y presión arterial diferencial (113 ± 34 mmHg vs. 134 ± 38 ; $p = 0,01$, y 60 ± 31 vs. 79 ± 19 mmHg, $p =$

$0,05$, respectivamente). Al cabo de un periodo de seguimiento de 40 meses, 11 pacientes habían sido sometidos a cirugía de reemplazo valvular, dos pacientes fallecieron por shock cardiogénico tras haberse desestimado la cirugía (#13 y #15) y dos pacientes permanecían vivos libres de reemplazo valvular (#3 y #10). El análisis de Kaplan-Meier realizado para el evento combinado de supervivencia sin sustitución valvular demostró una evolución más favorable en los siete pacientes que mostraron un patrón tipo A tras la infusión de la dobutamina ($p = 0,02$) (Figura 4.9). No se encontraron diferencias en la supervivencia en función de los patrones de dinámica valvular en reposo ($p = 0,2$).

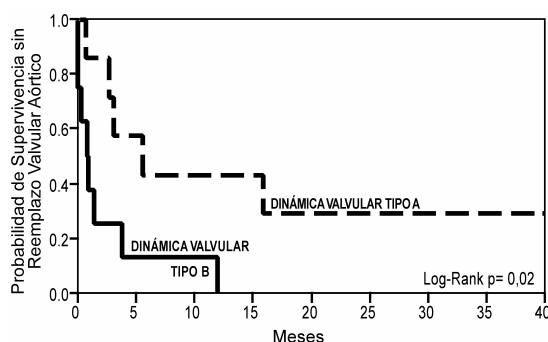


Figura 4.9 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia a largo plazo sin reemplazo valvular aórtico de los pacientes del Grupo III ($n = 15$). Las curvas se separan en función del patrón observado tras la infusión de dobutamina.

4.6. RESULTADOS DEL ESTUDIO EXPERIMENTAL

4.6.1. RELACIÓN ΔP - Q Y COMPONENTES DEL ΔP

Se analizó un total de 480 registros hemodinámicos (3.864 latidos), 107 de animales control y 373 de animales con estenosis aórtica, con una media de $12,3 \pm 5,4$ registros disponibles por cateterismo. La Tabla 4.5 resume los datos hemodinámicos en el primer y en el último cateterismo. La relación ΔP - Q fue claramente curva, no lineal, y dependiente del tiempo de eyección tanto en los perros con estenosis aórtica como en los controles. Así, para un mismo Q , se observaron valores más altos de ΔP durante la fase de aceleración del flujo que durante la deceleración (Figura 4.10).

En 40 registros (8% del total; 26 procedentes de animales control) no convergió el algoritmo de ajuste no-lineal. En los perros con estenosis aórtica, la correlación entre los valores esperados y medidos de ΔP fue de $R = 0,97 \pm 0,06$. Un ejemplo del ΔP esperado y observado se muestra en la Figura 4.11. La Tabla 4.6 resume la contribución de las fuerzas inerciales, convectivas y friccionales al ΔP total.

Tabla 4.5 Datos hemodinámicos tras la cirugía en los 11 animales de experimentación.

	Grupo	Estudio inicial (2 semanas)		Estudio final (6 semanas)	p
Frecuencia Cardíaca	EAo	117 \pm 26	*	131 \pm 39	0,003
(lpm)	Controles	131 \pm 43		122 \pm 19	<0,05
Presión Arterial Media	EAo	99 \pm 17	†	78 \pm 38	* 0,0002
(mmHg)	Controles	105 \pm 9		100 \pm 30	<0,05
Volumen Latido	EAo	21 \pm 15		16 \pm 9	0,007
(ml)	Controles	20 \pm 9		16 \pm 18	<0,05
Gasto Cardíaco	EAo	2,3 \pm 1,4	‡	1,9 \pm 1,4	ns
(l/min)	Controles	2,5 \pm 1,8		1,9 \pm 2,1	<0,05
ΔP Medio	EAo	17 \pm 14	§	12 \pm 13	§ ns
(mmHg)	Controles	7 \pm 3		4 \pm 2	<0,05
AVA (Gorlin)	EAo	0,73 \pm 0,51	§	0,72 \pm 0,40	§ ns
(cm ²)	Controles	1,96 \pm 0,32		2,09 \pm 1,44	ns

p: estudio inicial vs. estudio final. EAo: estenosis aórtica; lpm: latidos por minuto. * $p < 0,005$, † $p = 0,01$, ‡ $p = 0,05$, § $p < 0,0001$ para animales con estenosis aórtica vs. controles. Datos expresados como mediana \pm amplitud intercuartil.

4.6.2. INVERSIÓN DEL ΔP DURANTE LA EYECCIÓN Y SUS EFECTOS EN LA ESTIMACIÓN DE $\overline{\Delta P}$ Y \overline{Q}

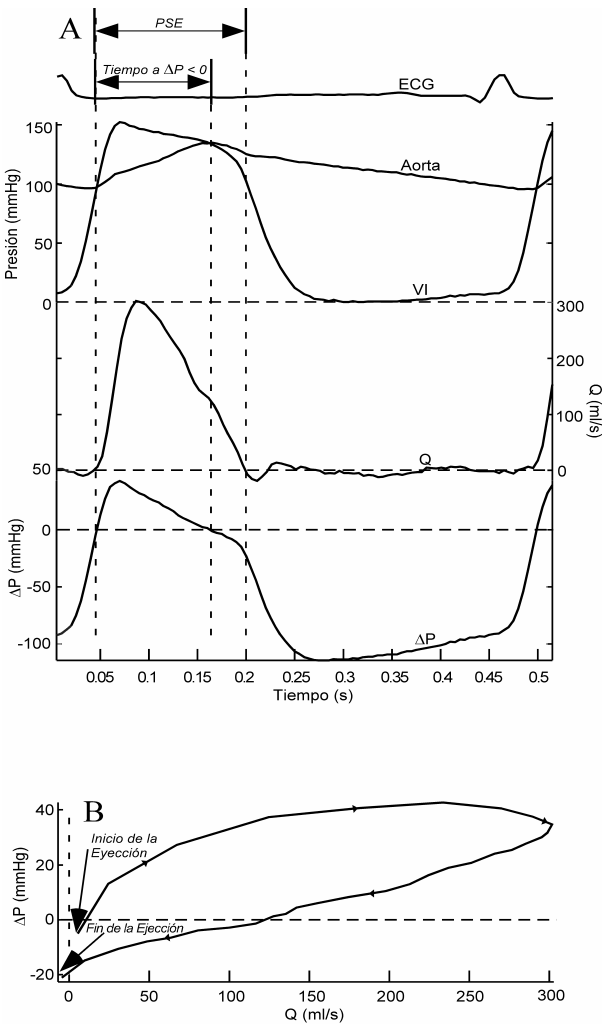


Figura 4.10 A: Señales sin procesar de un ejemplo representativo de los datos experimentales. Se muestran trazados simultáneos de ECG, presión de VI y aorta, flujo instantáneo (Q) y gradiente transvalvular (ΔP). El periodo de eyección (PSE) se extiende desde el inicio de la señal de Q (simultáneo al cruce por 0 del registro de ΔP) hasta que la señal de Q retorna a 0. Durante el final de la eyección, ΔP es negativo. El tiempo a ΔP representa el tiempo desde el inicio de la eyección hasta la inversión del gradiente de presión. Este valor, normalizado para la duración del PSE vale $t_R = 0,73$ para este latido. **B:** diagrama de fase de ΔP -Q del mismo latido del panel A, que ilustra la relación no lineal entre estas variables

Tabla 4.6 Componentes de gradiente de presión transvalvular aórtico (ΔP), calculados mediante el ajuste de los datos medidos de presión y flujo a la formula de Bernoulli para sistemas pulsátiles

Componente del ΔP	mmHg
Medio Total	13 ± 11
Máximo Total	29 ± 24
Medio Inercial	0
Máximo Inercial	6 ± 5
Medio Convectivo	12 ± 11
Máximo Convectivo	27 ± 23
Medio Friccional	2 ± 1
Máximo Friccional	3 ± 4

Los valores se expresan como mediana \pm amplitud intercuartil.

Sólo en 58 registros (12%; 53 de ellos de animales con estenosis aórtica) se igualaron las presiones del VI y la aorta al final de la eyección ($t_R = 1$).

El t_R fue de $0,69 \pm 0,36$ en los controles *versus* $0,93 \pm 0,13$ en los perros con estenosis aórtica ($p < 0,0005$). Por consiguiente, la definición del final de la eyección a partir del cruce de presiones ventricular y aórtica, tal y como se emplea en la práctica clínica resultó en una sobreestimación del $\overline{\Delta P}$ y del \overline{Q} en un $14 \pm 24\%$ (rango: 0 - 18 mmHg) y un $7 \pm 15\%$ (rango: 0 - 125 ml/s), respectivamente ($p < 0,0001$ para ambos) (Figura 4.12).

El número de Strouhal fue de $0,15 \pm 0,13$ en los animales con estenosis aórtica vs. $0,50 \pm 0,23$ en los controles y correlacionó de manera inversa con el t_R ($R = -0,77$; $p < 0,0001$) (Figura 4.13.A).

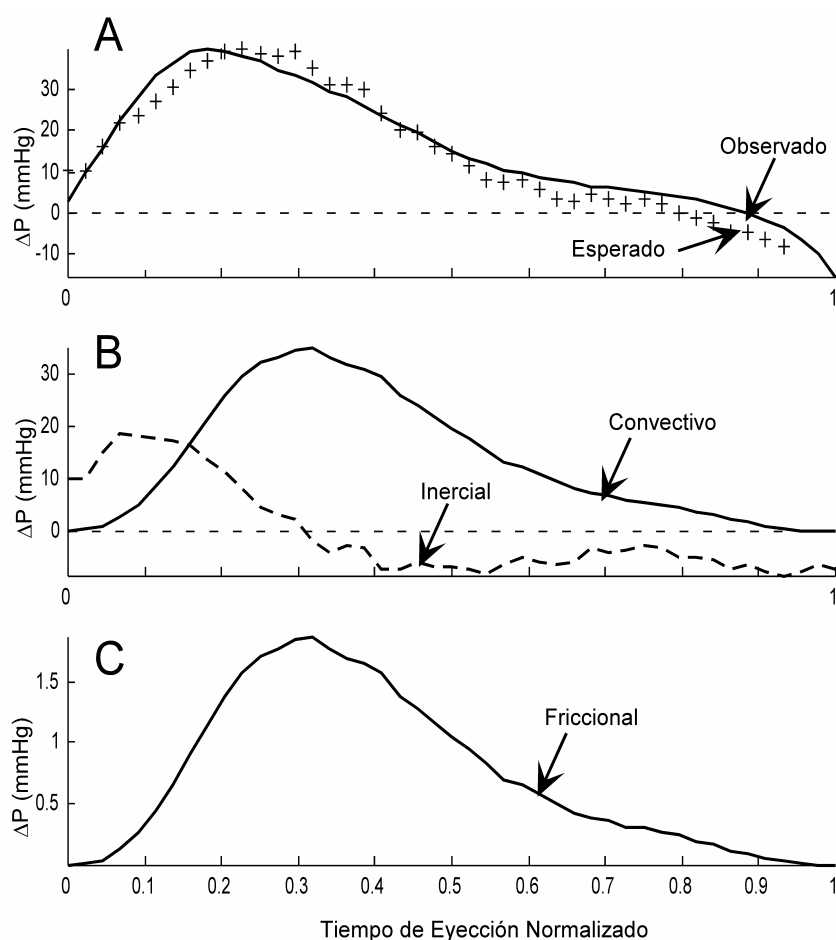


Figura 4.11 Ejemplo de los componentes de ΔP durante la eyección. **A:** ΔP medido (*línea continua*) y esperado (*línea de cruces*) según la ecuación de Bernoulli para sistemas pulsátiles. Puede observarse el excelente acuerdo entre ambas curvas para la totalidad del período eyectivo, incluido el $\Delta P < 0$. **B y C:** componentes convectivo, inercial y friccional del ΔP , calculado por las ecuaciones de dinámica de fluidos. Sólo el componente inercial tiene una parte < 0 al final de la eyección, y por tanto es el responsable de la inversión del ΔP durante la tele-sístole.

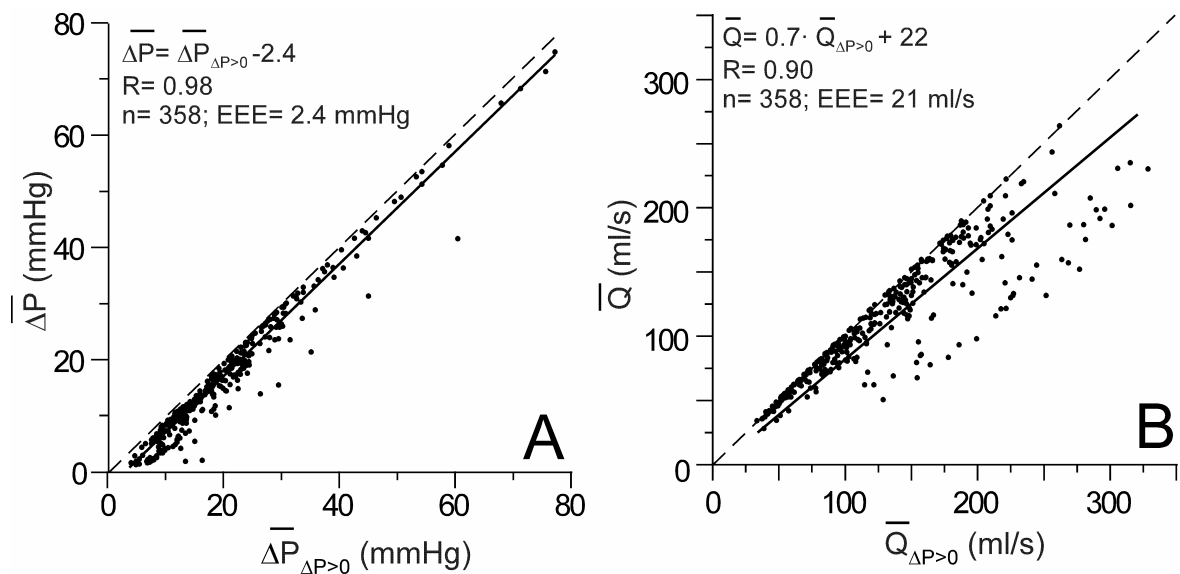


Figura 4.12 Impacto de la inversión del ΔP instantáneo sobre la medida clínica del gradiente medio promediado ($\bar{\Delta P}$) y el flujo sistólico medio (\bar{Q}). **A:** diagrama de puntos de $\bar{\Delta P}$ promediado para todo el PSE y valores obtenidos de forma convencional para el periodo de $\Delta P > 0$. **B:** diagrama de puntos de \bar{Q} y $\bar{Q}_{\Delta P > 0}$. Las líneas de puntos representan la línea de identidad.

4.6.3. ÁREA VALVULAR CALCULADA MEDIANTE AJUSTE DE LOS DATOS INSTANTÁNEOS

El *AVA* obtenida mediante la fórmula de Bernoulli para sistemas pulsátiles (ecuación 3.12) correlacionó de forma cuadrática con el *AVA* obtenida mediante la fórmula de Gorlin ($R = 0,98$; $EEE = 0,1 \text{ cm}^2$) (Figura 4.13.B). Debido a esta correlación no lineal, el método de Gorlin sobreestimó el *AVA* ajustada para los datos instantáneos en valores $> 1,25 \text{ cm}^2$, e infraestimó ligeramente el *AVA* por debajo de este valor (Figura 4.13.C). El análisis de Bland-Altman del error del método de Gorlin se muestra en la Figura 4.13.D.

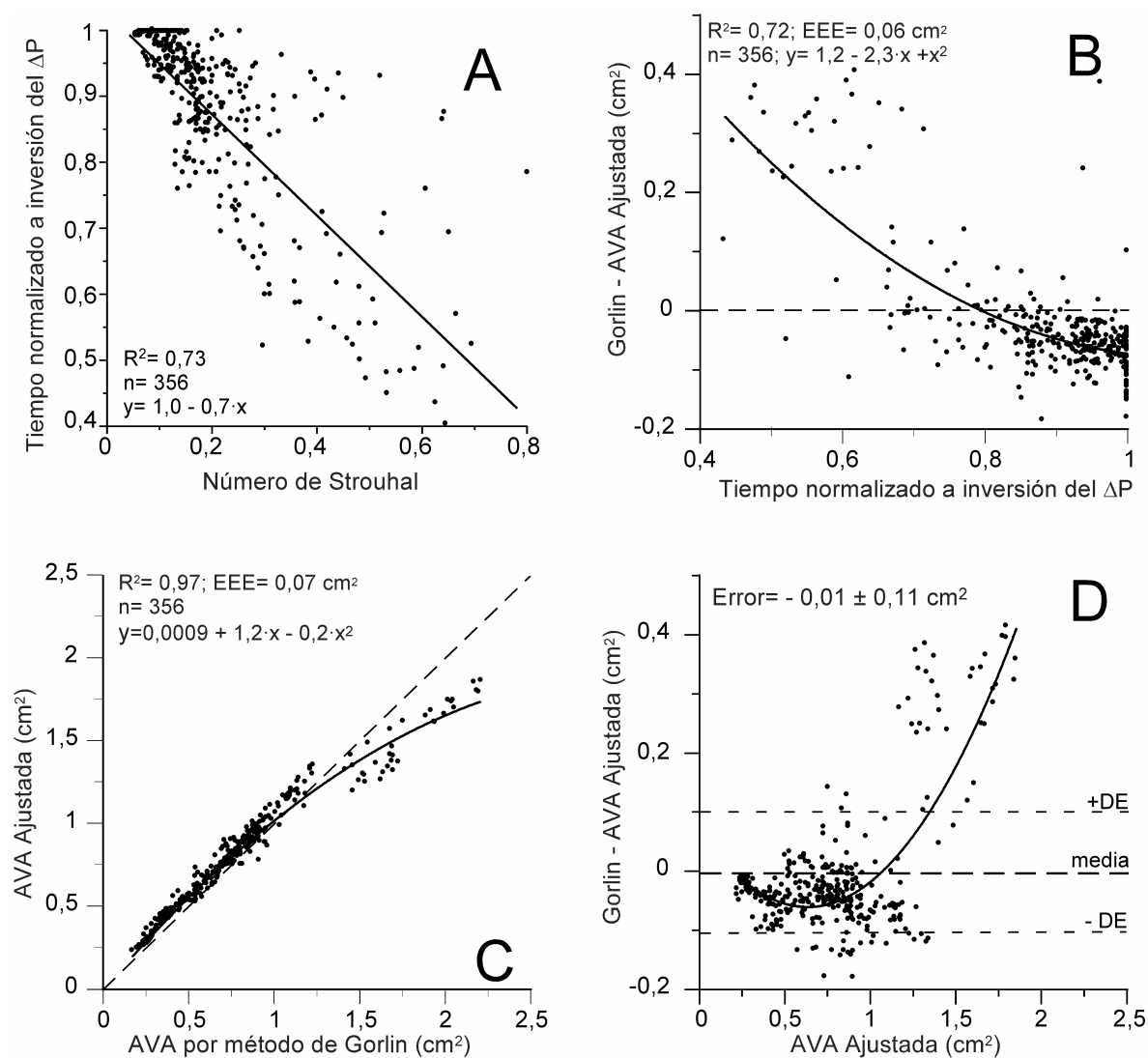


Figura 4.13 Mecanismos implicados en el tiempo a la inversión del ΔP y sus implicaciones para la estimación del AVA en los animales con estenosis aórtica. **A:** diagrama de puntos y correlación lineal entre el tiempo normalizado a la inversión del ΔP y el número de Strouhal; cada punto representa los valores promediados de 3 a 21 latidos en un registro hemodinámico. **B:** diagrama de puntos y correlación cuadrática entre el error del método de Gorlin y el tiempo normalizado a la inversión del ΔP . **C:** diagrama de puntos y regresión cuadrática entre el AVA obtenida por el método de Gorlin y por el ajuste de los valores instantáneos de ΔP y Q . **D:** análisis tipo Bland-Altman del AVA calculada por el método de Gorlin comparada con la obtenida por el ajuste de valores instantáneos.

4.7. ANÁLISIS DE LA EFICACIA CLÍNICA DE LOS ÍNDICES DE ESTENOSIS AÓRTICA

4.7.1. SEGUIMIENTO CLÍNICO DE LA POBLACIÓN.

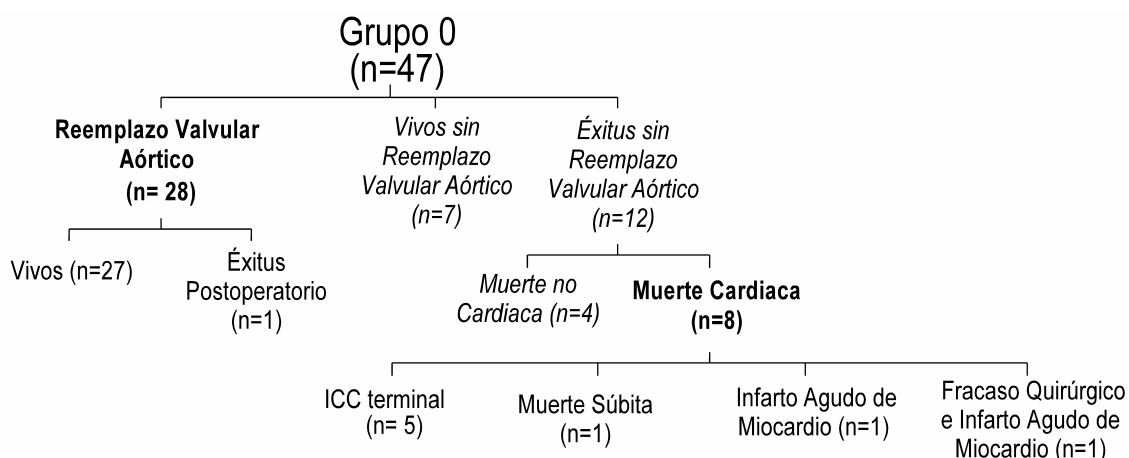


Figura 4.14 Evolución clínica de la cohorte prospectiva del estudio (Grupo 0). Los “eventos” definidos como relacionados con la estenosis aórtica se muestran en negrita, mientras que en cursiva se muestran los pacientes censurados por la derecha, (sin reemplazo valvular, vivos o muertos de causa no cardíaca).

Cohorte Prospectiva (Grupo 0)

Se obtuvieron datos clínicos de seguimiento de todos los pacientes del Grupo 0 (Figura 4.14 y Figura 4.15). Al final del periodo de seguimiento (54 ± 2 meses), 36 pacientes (77%) sufrieron eventos de reemplazo valvular o muerte de causa cardíaca. Sólo 7 pacientes (15%) se censuraron vivos libres de reemplazo valvular; 3 de ellos estaban asintomáticos a la inclusión, su área valvular era de 0,6 ($n= 2$) y 1 cm^2 , y no se operaron, bien por preferencia del paciente ($n= 2$), o bien por que el médico responsable no

consideró la clase funcional II para disnea sintomatología suficiente como para justificar la cirugía (n= 1). Doce pacientes (26%) fallecieron en el seguimiento. Las causas de muerte fueron no cardíacas en cuatro (procesos oncológicos) y cardíacas en ocho (17%).

Las causas de muerte cardíaca fueron shock cardiogénico por disfunción sistólica izquierda severa en cinco pacientes, muerte súbita en un paciente que declinó la cirugía, infarto agudo de miocardio documentado angiográficamente en la fase aguda en otro y fracaso en la esternotomía seguido de infarto agudo de miocardio en un paciente previamente sometido a radioterapia

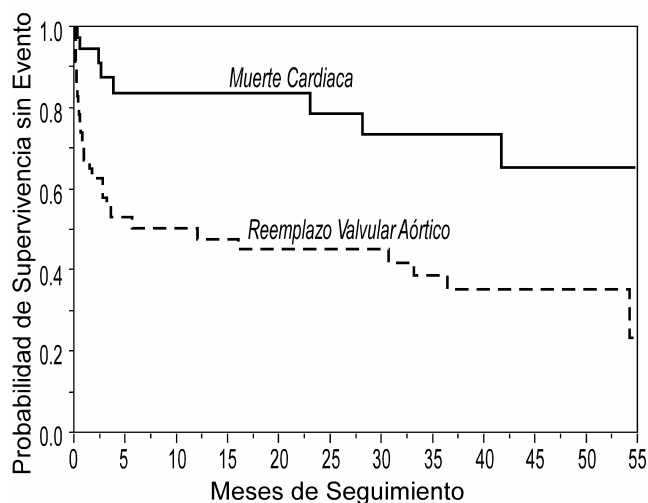


Figura 4.15 Análisis de supervivencia tipo Kaplan-Meier de los “eventos” definidos como objetivos de supervivencia para el análisis de eficacia clínica.

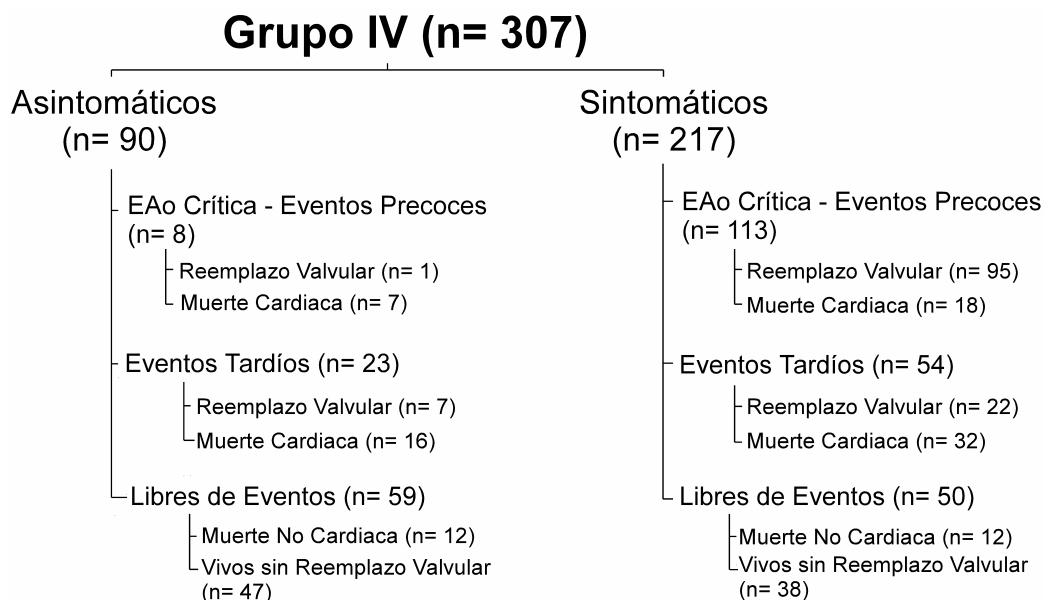


Figura 4.16 Seguimiento clínico del Grupo IV que combina la totalidad de los pacientes de la cohorte prospectiva y de la retrospectiva, clasificados de acuerdo con a la presencia o ausencia de síntomas a la inclusión.

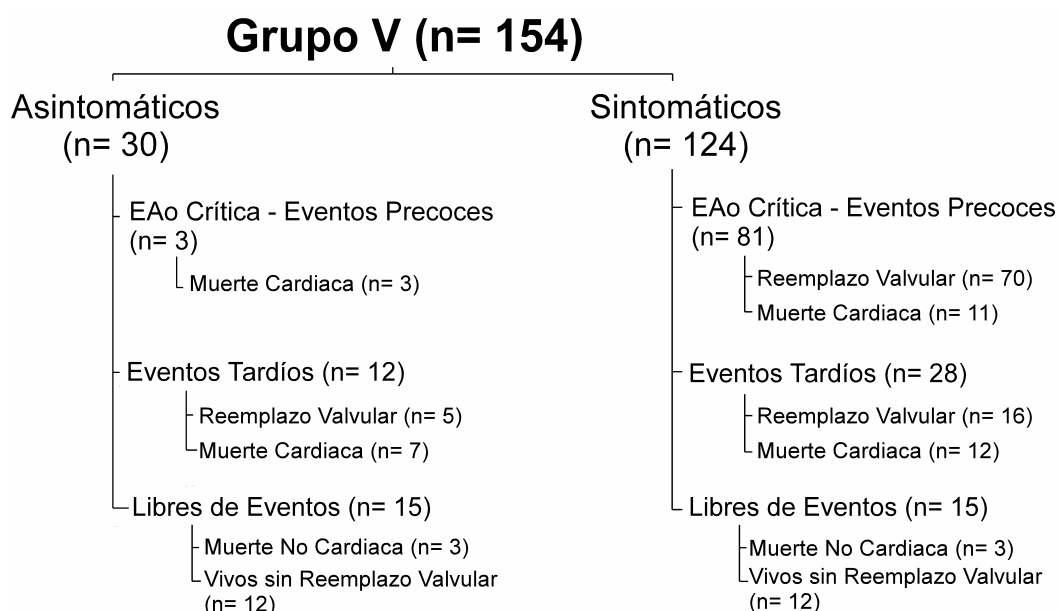


Figura 4.17 Seguimiento clínico del Grupo V que recoge los pacientes del Grupo IV de los que se disponía de todos los índices de estenosis aórtica, clasificados según la presencia o no de síntomas a la inclusión.

en otro (Figura 4.14). Todos los pacientes que murieron en situación de “fallo de bomba” estaban altamente sintomáticos al ingreso (clase funcional III), excepto uno que presentó síntomas antes de su muerte. La cirugía se desestimó en tres de estos pacientes debido a comorbilidad avanzada (n= 2) o por preferencia del paciente (n= 1); dos pacientes fallecieron en shock cardiogénico mientras esperaban cirugía (reemplazo valvular uno y trasplante cardíaco el otro). La mitad de las muertes de causa cardíaca tuvieron lugar en los tres primeros meses de seguimiento (Figura 4.14). La probabilidad de no realizar reemplazo valvular en los pacientes sintomáticos se asoció a mayor edad ($p= 0,02$), mayor área valvular ($p= 0,04$) y mayor comorbilidad ($p= 0,06$).

Se realizó cirugía de reemplazo valvular en el seguimiento a 28 pacientes (60%), confirmándose una válvula severamente estenótica por inspección del cirujano en todos ellos. Se implantó una prótesis mecánica de doble disco a 18 pacientes y una prótesis biológica a 10 (tamaño # 21 ± 4). En cuatro pacientes se realizó cirugía combinada de revascularización coronaria; en seis se realizó reemplazo mitral simultáneo. Todos los pacientes operados estaban vivos en el seguimiento, excepto uno de ellos que falleció a causa de una neumonía intrahospitalaria y mediastinitis que complicaron el postoperatorio.

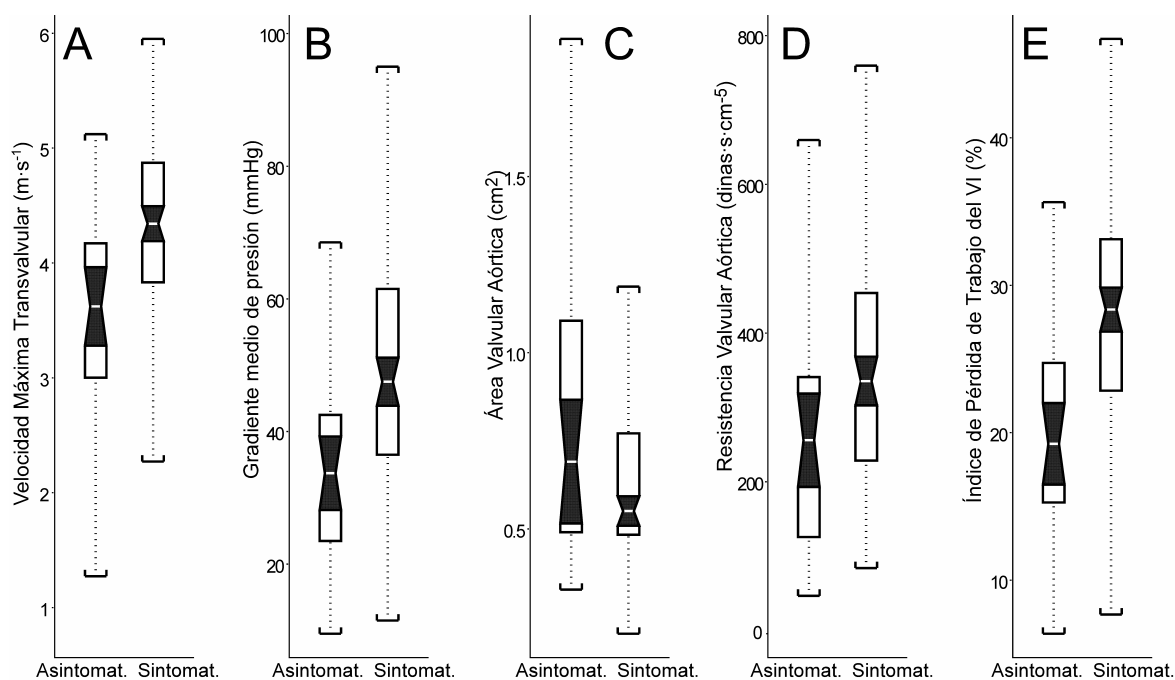


Figura 4.18 Diagramas de “caja” de las distribuciones de los índices de severidad dependiendo del estado sintomático a la inclusión. La mediana se muestra como la línea blanca, mientras que la caja alrededor representa los percentiles 25 y 75%. La zona negra con muesca representa el intervalo de confianza de la mediana del 95%, de forma que su no solapamiento implica una diferencia entre las distribuciones a un nivel de significación $< 5\%$. Las zonas entre los paréntesis representan los extremos de la distribución. Véase texto.

Cohortes combinadas retrospectiva + prospectiva (Grupos IV y V)

El periodo de seguimiento de la totalidad de la cohorte retrospectiva y prospectiva (Grupo IV) fue de 14 ± 16 meses (rango: 10 días a 55 meses; mediana 6 meses), con una una distribución muy asimétrica hacia la izquierda por el gran número de eventos en el periodo inicial (coeficiente de simetría = 0,83; $p < 0,00001$). Una vez excluidos los pacientes con estenosis aórtica crítica, el seguimiento del Grupo IV fue de 22 ± 14 meses (mediana: 21 meses; rango 10 días a 55 meses; coeficiente de simetría = 0,3; $p = 0,09$).

La evolución clínica del Grupo IV y del subgrupo con disponibilidad de todos los índices de estenosis aórtica (Grupo V) se muestra en la Figura 4.16 y la Figura 4.17, respectivamente. Comparativamente, una proporción menor de los pacientes en el Grupo IV estaban sintomáticos: 217/307 (71%) vs. 124/154 (80%), $p = 0,02$. Asimismo, un número menor presentaba estenosis aórtica crítica (124 vs. 84, 39% vs. 55%, $p = 0,002$), y

el pronóstico a largo plazo también fue mejor (Figura 4.16). Estos resultados se explican por el hecho de que a los pacientes a los que rutinariamente se les calcula el área valvular durante la realización del ecocardiograma tienen, habitualmente, una estenosis aórtica más severa que aquellos a los que sólo se les calcula la velocidad y los gradientes. Obsérvese en la Figura 4.16 el gran número de eventos cardíacos que tuvieron lugar en el Grupo IV, de forma que sólo 85 pacientes (28%) permanecían vivos al final del periodo de seguimiento.

4.7.2. CORRELACIÓN CON EL ESTADO SINTOMÁTICO

Salvo el *índice sintético de severidad* no se encontró ninguna otra covariable relacionada con el estado sintomático en el Grupo V. Los diagramas de cajas mostraron un gran solapamiento de los valores de área y resistencia valvular entre los pacientes sintomáticos y los asintomáticos (Figura 4.18). De entre los índices no corregidos para el flujo, la máxima capacidad discriminativa se observó para el índice de pérdida de trabajo ventricular (máxima área bajo la

Tabla 4.7 Rendimiento diagnóstico de un índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo $> 23\%$ para predecir la presencia de síntomas atribuibles a la estenosis aórtica

	Valor \pm EE	IC 95%
Sensibilidad	0,54 \pm 0,03	0,48 – 0,59
Especificidad	0,81 \pm 0,04	0,74 – 0,87
Valor Predictivo Positivo	0,87 \pm 0,03	0,82 – 0,92
Valor Predictivo Negativo	0,42 \pm 0,04	0,36 – 0,48
Malas Clasificaciones	0,38 \pm 0,03	0,33 – 0,43
Valor Global	0,62 \pm 0,03	0,57 – 0,66

Valores obtenidos mediante *bootstrap* (1000 muestras) a partir de los pacientes del Grupo IV ($n = 307$). EE: error estándar del estimador. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

curva ROC, Figura 4.19). El punto de corte del índice de pérdida de trabajo ventricular para predecir si un paciente presentaba síntomas atribuibles a la estenosis aórtica fue de $\leq 23\%$ versus $> 23\%$. Los valores de exactitud diagnóstica encontrados para este criterio en el Grupo IV, una vez corregidos y ajustados mediante remuestreo, se muestran en la Tabla 4.7. Si bien la sensibilidad y el valor predictivo negativo del criterio son muy bajos, son de destacar su alta especificidad y su valor predictivo positivo. Así, los pacientes con un índice de pérdida de trabajo ventricular $> 23\%$ mostraron una gran probabilidad de presentar síntomas atribuibles a la estenosis aórtica. La introducción de la variable

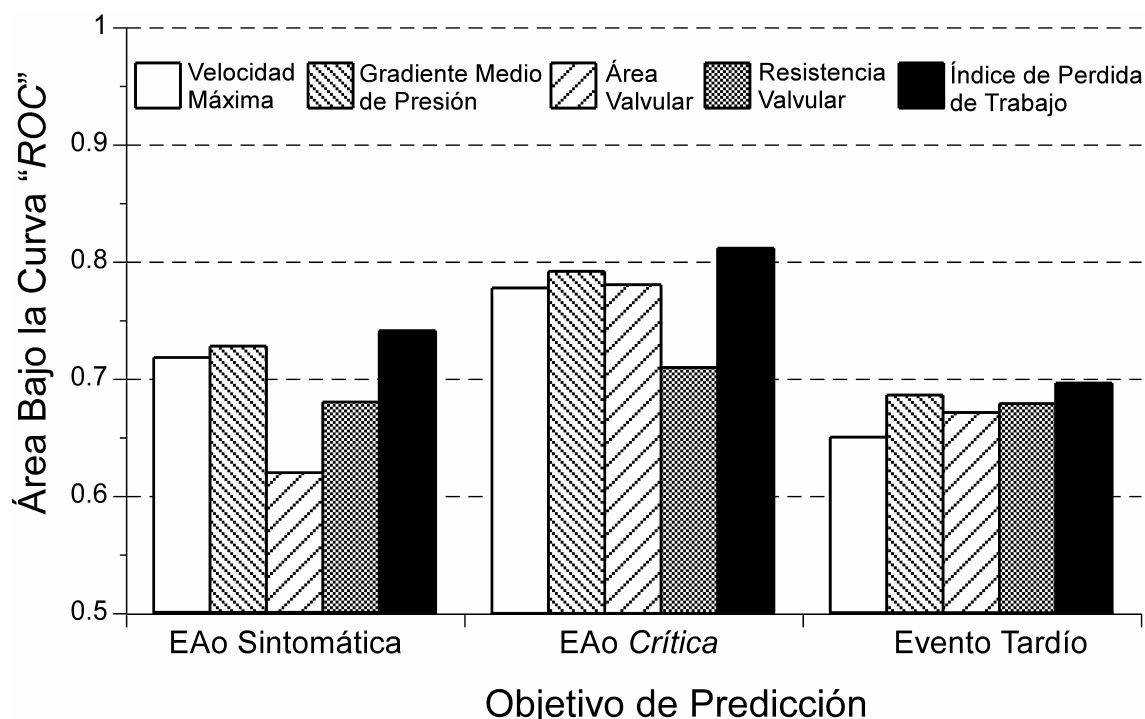


Figura 4.19 Capacidad predictiva de los modelos para cada objetivo de predicción en el análisis comparativo de eficacia clínica de los índices de estenosis aórtica. Un área bajo la curva "ROC" (*receiver-operator characteristic*)= 1 representa predicción total del modelo, mientras que un valor = 0,5 representa nula capacidad predictiva. Obsérvese la superioridad de los índices no corregidos (velocidad máxima, gradiente medio de presión, e índice de pérdida de trabajo ventricular) sobre los sí corregidos para el flujo (área y resistencia valvular). Entre aquellos, el índice de pérdida de trabajo ventricular es el que muestra mayor capacidad predictiva.

"respuesta del área a la dobutamina" en este modelo ni fue significativa (Wald $\chi^2 = -1,30$; $p = 0,2$), ni añadió información al índice de pérdida de trabajo ventricular para predecir el estado sintomático en el Grupo I (área bajo la curva ROC= 0,80 para el modelo con el *IPTVI* y 0,80 para el modelo con el *IPTVI* y el incremento del *AVA* inducido por la dobutamina).

4.7.3. PREDICCIÓN DE PADECER UNA ESTENOSIS AÓRTICA CRÍTICA (EVENTOS A CORTO PLAZO)

Dos variables, además del *índice sintético de severidad*, se identificaron como covariables predoctoras independientes de padecer una estenosis aórtica crítica: el estado sintomático a la inclusión y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El área bajo la curva ROC obtenida para los modelos de predicción de cada uno de los índices de

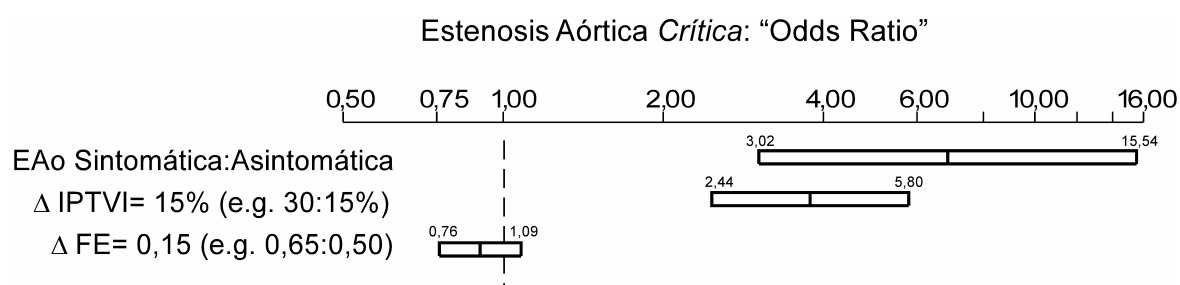


Figura 4.20 Modelo predictivo de estenosis aórtica crítica (eventos a corto plazo), aplicado al grupo de validación (Grupo IV). Se muestran los valores del "odds ratio" y su intervalo de confianza al 95%. Una variable cuyo intervalo de confianza incluya al 1 carece de significación estadística independiente. Obsérvese como en el Grupo IV la variable fracción de eyección pierde su significación estadística.

severidad se resumen en la Figura 4.19; de nuevo, la medida con mayor eficacia en la predicción de padecer una estenosis aórtica crítica fue el índice de pérdida de trabajo ventricular. La Figura 4.20 muestra el resultado del modelo de regresión logística en el grupo de validación (Grupo IV). En este grupo, la fracción de eyección pierde su significación estadística. La Figura 4.21 muestra el resultado de aplicar el algoritmo de clasificación y regresión con las variables seleccionadas en el modelo de regresión logística (estado sintomático, fracción de eyección del ventrículo izquierdo e índice de pérdida de trabajo ventricular) para predecir la probabilidad de padecer una estenosis aórtica crítica en el Grupo IV. Obsérvese que la probabilidad de tener un evento (cirugía de reemplazo valvular o muerte cardíaca) es de un tercio, tanto para los pacientes sintomáticos con un $IPTVI \leq 26\%$ como para los pocos pacientes asintomáticos con $IPTVI > 26\%$ ($n=9$). Asimismo, la gran mayoría de pacientes con $IPTVI > 26\%$ estaban sintomáticos pero su probabilidad de tener un evento en los 3 meses siguientes fue muy alto, de 66% si su función ventricular izquierda era normal y del 87% si tenían disfunción ventricular izquierda. El pronóstico a corto plazo de los pacientes asintomáticos con un $IPTVI \leq 26\%$ fue excelente (Figura 4.21).

En el Grupo 0, incluir la información de la dobutamina tampoco añadió información pronóstica independiente a la información proporcionada por el $IPTVI$ basal, la FE y el estado sintomático (Wald $\chi^2=0.97$, $p=0.35$; área bajo la curva ROC=0.94 versus 0.95 para el modelo sin y con el efecto de la dobutamina, respectivamente).

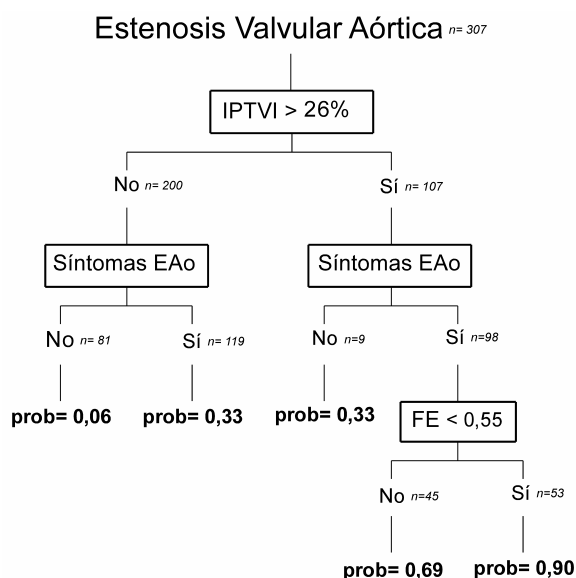


Figura 4.21 Probabilidad de padecer una estenosis aórtica crítica (reemplazo valvular o muerte cardíaca en los próximos 6 meses) en función del índice de pérdida de trabajo ventricular, el estado sintomático y la fracción de eyección. Modelo elaborado mediante árboles de clasificación y regresión aplicados al Grupo IV. Error probabilístico medio = 0,15.

4.7.4. PREDICCIÓN DE EVENTOS A LARGO PLAZO

La Figura 4.23 muestra la estratificación no ajustada para ninguna covariable del pronóstico a largo plazo de la población del Grupo V, conforme a cada uno de los índices de severidad de estenosis aórtica. Se han utilizado los puntos de corte de severidad para el gradiente medio la velocidad máxima y el área valvular habitualmente recomendados, para definir cada uno de los estratos.³³⁹

La población del grupo de validación Grupo IV tuvo un pronóstico ligeramente mejor que la del subgrupo de elaboración de los modelos predictivos (Figura 4.22). Este hecho confirma, por una parte, la menor utilización de los índices de estenosis aórtica “complejos” en pacientes con estenosis aórtica ligera y, por otra, permite validar los modelos predictivos en una población más amplia y heterogénea que la utilizada para su elaboración.

El estado sintomático se identificó como covariable independiente en el modelo de supervivencia para predecir eventos de muerte cardíaca o reemplazo valvular en los pacientes que no tuvieron eventos en los tres meses siguientes a la inclusión (Figura 4.19). Nuevamente, el *IPTVI* fue el índice que mostró mayor capacidad predictiva en el análisis de supervivencia. A pesar de la

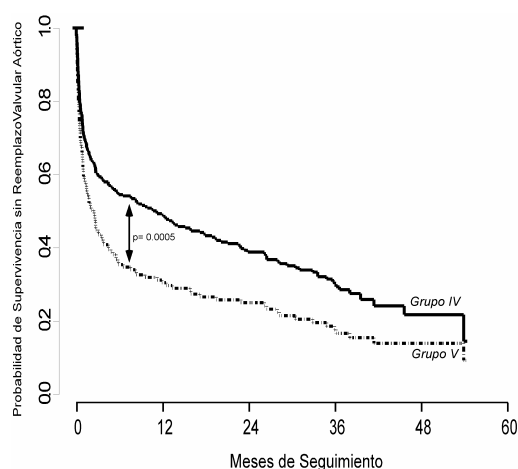


Figura 4.22 Supervivencia libre de evento para los pacientes de Grupo IV y V.

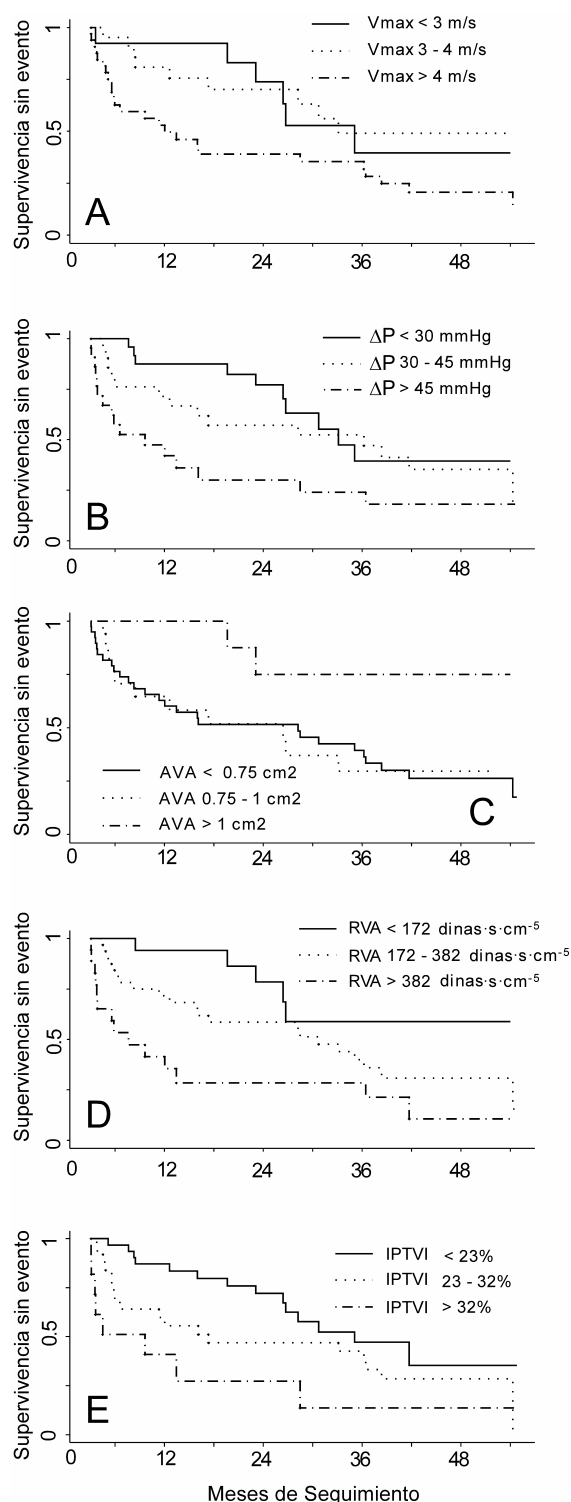


Figura 4.23 Curvas de supervivencia no ajustadas para predecir eventos cardíacos tardíos (> 3 meses) en función de la severidad de la estenosis aórtica. Se muestran las figuras de estratificación según la velocidad máxima (A), el gradiente medio de presión transvalvular (B), el área valvular (C), la resistencia valvular (D) y el índice de pérdida de trabajo ventricular (E). Datos procedentes del Grupo V.

estrecha correlación entre el estado sintomático y el *IPTVI* observado a la inclusión (ver sección 4.7.2, página 143), ambos factores mostraron valor independiente para predecir eventos tardíos. Los análisis de supervivencia mediante árboles de regresión establecieron el mejor punto de corte de *IPTVI* = 25%, y su combinación con las categorías de estado sintomático con objeto de predecir el pronóstico tardío. El resultado de la combinación de estos dos criterios se muestra mediante curvas de supervivencia actuarial no ajustados en la Figura 4.24. Obsérvese como, al igual que ocurría en la predicción de eventos precoces, no existen diferencias significativas entre los pacientes sintomáticos con *IPTVI* < 25% y los pacientes asintomáticos con *IPTVI* ≥ 25%. El pronóstico para todos los pacientes con *IPTVI* ≥ 25% fue muy malo, independientemente de cuál fuera su estado sintomático a la inclusión ($p = 0,18$ entre los dos grupos, Figura 4.24). En el Grupo 0 la dobutamina tampoco añadió información al *IPTVI* y al estado sintomático para la predicción de los eventos tardíos (área bajo la curva ROC = 0,78 y 0,79 para los modelos con y sin el aumento del área inducido por la dobutamina, respectivamente).

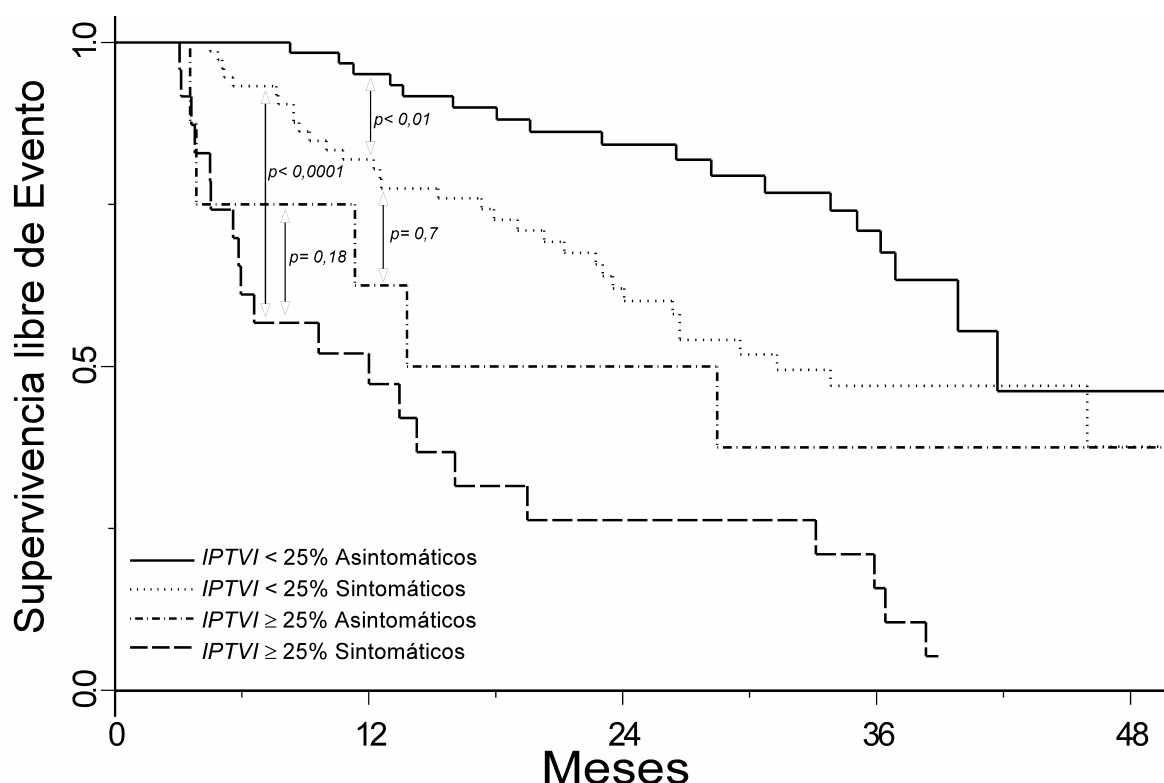


Figura 4.24 Análisis de supervivencia no ajustado (Kaplan-Meier) de probabilidad acumulada de permanecer libre de reemplazo aórtico y de muerte cardíaca, obtenidas a partir de todos los pacientes del grupo de validación (Grupo IV), una vez **excluidos** los pacientes con estenosis aórtica crítica ($n = 186$), estratificados conforme a los valores de índice de pérdida de trabajo ventricular (*IPTDVI*) y el estado sintomático. Obsérvese el reducido número de pacientes con *IPTVI* $\geq 25\%$ asintomáticos y cómo su pronóstico no fue distinto de los pacientes con *IPTVI* $< 25\%$ sintomáticos. Valores de p mostrados para test de *log-rank*.

4.7.5. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

Veintinueve pacientes del Grupo V (19%) tenían disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ($FE \leq 0,45$) a la inclusión y sólo cinco de ellos estaban asintomáticos. Dos de estos pacientes pertenecían al Grupo I, y su respuesta a la dobutamina se ha descrito previamente (ver apartado 4.3.3). Veintisiete de los 29 pacientes presentaron eventos en el periodo de seguimiento, 14 por muerte cardíaca y 13 por reemplazo valvular aórtico. Las covariables estado sintomático y fracción de eyección carecieron de significación pronóstica en el análisis de supervivencia de este subgrupo, y sólo el índice sintético de severidad demostró tener valor predictivo para eventos (precoces + tardíos) en esta población. Una vez más, el *IPTVI* fue el mejor índice para predecir el pronóstico (área bajo

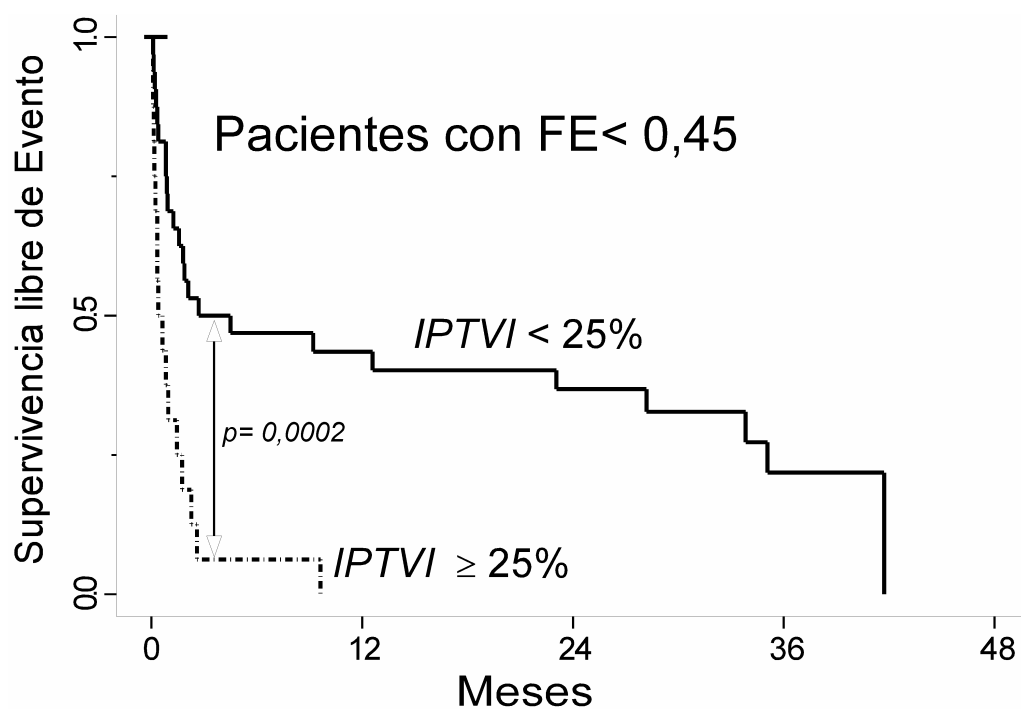


Figura 4.25 Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento en los pacientes con disfunción ventricular izquierda del Grupo V (n= 48). p: test de *log-rank*.

la curva ROC = 0,66, 0,65, 0,55, 0,60, y 0,70 para la velocidad máxima transvalvular, el gradiente medio de presión, el área valvular, la resistencia valvular y el *IPTVI*, respectivamente).

En el Grupo IV, 48 pacientes (16%) presentaban disfunción ventricular izquierda según el mismo criterio, y sólo ocho de ellos estaban asintomáticos. Hubo 40 eventos, la mitad de los cuales fueron muertes de causa cardíaca y la otra mitad reemplazos valvulares. En este grupo de pacientes se confirmó la ausencia de significación de las variables fracción de eyección y el estado sintomático, y la capacidad predictiva del modelo con *IPTVI* ascendió al 0,73. La Figura 4.25 muestra el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier en los pacientes con disfunción ventricular, estratificada por el *IPTVI*. Obsérvese la gran incidencia de eventos al cabo de tres años de seguimiento, y cómo todos los pacientes con $IPTVI \geq 25\%$ tuvieron eventos antes del primer año.

5. DISCUSIÓN

Los resultados expuestos aportan aspectos novedosos tanto clínicos como fisiopatológicos de la estenosis valvular aórtica del paciente adulto. En primer lugar, se demuestra que todos los índices de severidad se ven afectados por las condiciones hemodinámicas del momento de la evaluación, particularmente en los pacientes con enfermedad degenerativa-calcificada. La demostración experimental de los supuestos matemáticos del área valvular efectiva y la fórmula de Gorlin sugieren que los cambios mediados por el flujo se deben a cambios reales en el orificio efectivo durante la eyección. Así lo corrobora el análisis de la dinámica de fluidos de la cinética valvular. Este análisis además demostró que la secuencia temporal de apertura y cierre de la válvula aórtica está claramente alterada en las válvulas estenóticas y también es dependiente de las condiciones hemodinámicas. Estas observaciones obligan a interpretar la fisiología de la válvula aórtica como un proceso dinámico y complejo cuyo grado de normo o disfunción es probablemente imposible de describir mediante un único valor numérico.

En este contexto, en el que ningún índice reúne las características ideales, los estudios directos de eficacia clínica se ven justificados. La disponibilidad de varios índices destinados a medir el mismo proceso obliga a realizar estudios pronósticos comparativos, con un diseño necesariamente distinto a los estudios clásicos de historia natural de la enfermedad. Sorprendentemente, el análisis de eficacia clínica demostró que son los índices más sencillos y teóricamente menos apropiados, son los que más se asocian al devenir clínico de los pacientes. Entre ellos, el índice de pérdida de trabajo ventricular es el que mostró mejor rendimiento pronóstico. Los resultados observados en el presente trabajo confieren un gran potencial a este índice para identificar los pacientes que infravaloran su grado funcional y son subsidiarios de requerir reemplazo valvular precoz. Asimismo, parece permitir la mejor estratificación del pronóstico a largo plazo, complementaria a la proporcionada por el grado sintomático. A continuación se discuten

en profundidad cada uno de estos resultados, con especial énfasis en sus implicaciones clínicas.

Inicialmente se revisan los mecanismos y las consecuencias de la inestabilidad frente a condiciones hemodinámicas cambiantes de los distintos índices de severidad. Posteriormente se revisan los hallazgos clínicos de dinámica de fluidos del presente estudio y se comparan con la evidencia previa conocida. Recientemente, se ha sugerido que el análisis de apertura valvular como el desarrollado en el presente trabajo puede tener implicaciones pronósticas importantes. Posteriormente se discute el impacto clínico del estudio experimental y las consecuencias de sus hallazgos sobre el método habitual de calcular el área valvular en estudios de cateterismo cardiaco. Por último, se ponen en contexto los resultados del estudio de eficacia clínica y su potencial aplicación para mejorar la toma de decisiones clínicas de los pacientes adultos con estenosis valvular aórtica.

5.1. DEPENDENCIA DEL FLUJO DE LOS ÍNDICES DE ESTENOSIS AÓRTICA

5.1.1. EL PROBLEMA

La estabilidad frente a variaciones hemodinámicas se ha considerado clásicamente como un requisito indispensable de los índices de severidad de las valvulopatías. Un parámetro que cuantifique la severidad de una lesión valvular debe mostrar valores constantes, sea cuál sea el gasto cardíaco del paciente. Por el contrario, un índice que varíe en función del gasto cardíaco podría conllevar estimaciones inexactas en situaciones extremas de bajo o alto gasto, como la disfunción ventricular severa o la coexistencia de regurgitación severa asociada.

Como se expuso en la introducción, desde hace más de 50 años se ha invertido un enorme esfuerzo en elaborar índices hemodinámicos fiables de estenosis valvular que satisficieran esta condición. La demostración de que modificaciones en el gasto cardíaco se acompañaban de cambios en el gradiente de presión transaórtica obligó a desarrollar índices más sofisticados, en los que se tuviera en cuenta de alguna forma el flujo transvalvular. Así, el área o la resistencia valvular se mostraron prometedores en los estudios teóricos y de simulación.

Pocos años después de la publicación de la fórmula de Gorlin, el comportamiento del gradiente de presión transvalvular y del área valvular durante el ejercicio o durante las intervenciones farmacológicas fue objeto de un gran número de estudios. Los índices de estenosis aórtica alternativos que han surgido desde entonces han sido objeto de estudio similares. El presente capítulo tiene por objeto resumir, de forma comparada, los hallazgos principales de estos estudios y exponer brevemente las interpretaciones que les han seguido.

Todos los índices de estenosis aórtica han sido elaborados bajo los supuestos de sistemas de flujo continuo estable y han sido refrendados mediante estudios de simulación

que utilizaban boquillas rígidas o válvulas protésicas como análogos de válvula estenótica. El traslado de estos supuestos a la fisiología *in vivo* está sujeta a gran número de limitaciones. La válvula aórtica estenótica presenta propiedades hemodinámicas singulares que no se recogen en estos modelos hidráulicos. La existencia de inercia y elasticidad en las sigmoideas aórticas, por ejemplo, no ha sido bien caracterizada en los modelos experimentales. Como se verá en la sección 5.2 (página 178) algunas propiedades de la dinámica de fluidos instantánea de la válvula aórtica están implicados en la dependencia del flujo de los índices de estenosis aórtica.

5.1.2. RESPUESTA AL EJERCICIO DE LA FÓRMULA DE GORLIN

La respuesta de los índices de severidad de estenosis valvular aórtica a las modificaciones del flujo transvalvular está, en gran medida, condicionada a la respuesta global del aparato cardiovascular. Así, por ejemplo, la respuesta contráctil ventricular al ejercicio o a manipulaciones farmacológicas condiciona el grado de aumento de flujo reclutable y habrá de ser considerado a la hora de analizar los cambios inducidos en los índices de estenosis valvular.

La respuesta al ejercicio fue una de las primeras intervenciones utilizadas para analizar la estabilidad de los índices de severidad ante situaciones hemodinámicas cambiantes. Las consecuencias fisiológicas inmediatas del ejercicio físico en los sujetos normales consisten en una progresiva elevación de la presión arterial debido a una elevación de las resistencias vasculares periféricas y del gasto cardíaco. El aumento del gasto cardíaco tiene lugar a través del aumento de sus dos componentes: la frecuencia cardíaca y el volumen latido. No obstante, estos cambios se producen de forma diferente en pacientes con estenosis aórtica.^{264,340-343} Si bien se produce un aumento de la presión arterial y del gasto cardíaco, éste aumenta casi exclusivamente a partir de una elevación de la frecuencia cardíaca, puesto que el volumen latido permanece invariable.^{246,340,342,343} De hecho, en el presente estudio se observó una tendencia hacia la disminución del volumen latido con la estimulación inotrópica. Esta respuesta anómala del volumen latido inducida por el ejercicio en pacientes con estenosis aórtica, se asocia a una ligera disminución del volumen telediastólico y a una incapacidad de aumentar la fracción de eyección del

ventrículo izquierdo con el esfuerzo, puesto que esta permanece constante o disminuye.^{342,344,345}

A pesar de no modificarse el volumen latido, el ejercicio sí es de utilidad para estudiar la estabilidad de los índices de severidad ante condiciones hemodinámicas variables. El aumento de la frecuencia cardíaca producido por el ejercicio conlleva un acortamiento importante del período sistólico de eyección. La eyección de un volumen latido idéntico durante un período sistólico más breve implica un aumento paralelo de los valores tanto medios como máximos del flujo transvalvular (volumen / tiempo).¹⁶⁴ Este aumento del flujo transvalvular es la condición necesaria para estudiar el comportamiento de los índices de severidad de estenosis valvular. Es un hecho aceptado que la apertura valvular aórtica está mediada por el flujo de la sangre a su través (ver Capítulo 3) y por tanto, puede considerarse que es el flujo volumétrico el verdadero "motor" de la cinética valvular. Así, en situaciones de daño miocárdico irreversible en las que no se consiga un aumento del flujo transvalvular no será posible estudiar el comportamiento dinámico de la válvula pues no se habrán modificado las fuerzas radiales de apertura.

A partir de la fórmula de la ecuación de continuidad (ecuación 1.20), es fácil comprender porqué el aumento del flujo transvalvular se acompaña de una elevación paralela de la velocidad máxima del chorro aórtico si el área del orificio valvular no se modifica. Asimismo, a partir de la fórmula simplificada de Bernouilli (ecuación 1.7), cabe esperar un aumento exponencial del gradiente transvalvular directamente proporcional a la velocidad aórtica.

En 1969, Anderson y cols. fueron los primeros en estudiar las variaciones hemodinámicas inducidas por el ejercicio en pacientes con estenosis aórtica.³⁴⁶ Estos autores analizaron un grupo de pacientes con estenosis valvular aórtica y demostraron variaciones de hasta el 60% en el área valvular inducidas por el ejercicio durante el cateterismo cardíaco. A principios de la década de los 70 dos estudios analizaron la respuesta hemodinámica al ejercicio en pequeñas muestras de pacientes sometidos a cateterismo cardíaco. Bache y cols., estudiaron la respuesta a ejercicio en bicicleta y observaron un ligero aumento del área valvular calculada por el método de Gorlin (de $0,8 \pm 0,1$ a $0,9 \pm 0,1 \text{ cm}^2$) que no alcanzó significación estadística debido al pequeño tamaño muestral (20 pacientes).³⁴¹ Los cambios hemodinámicos de presión arterial, gasto cardíaco y volumen minuto se correspondieron con los arriba descritos. Asimismo, estos autores

encontraron una elevación de las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo con el ejercicio de 10 a 12 mmHg ($p < 0,05$). Ettinger y cols., un año más tarde, realizaron un estudio muy similar en una población de 10 pacientes con estenosis aórtica ligera-moderada aislada.³⁴⁷ Los hallazgos fueron muy superponibles a los de Bache y cols.: un aumento de $0,1 \text{ cm}^2$ de área valvular ($p \text{ n.s.}$), paralelo al gasto cardíaco.

A pesar de estas observaciones, no fue hasta 13 años más tarde cuando empezó a estudiarse en profundidad el comportamiento de la fórmula de Gorlin en condiciones hemodinámicas controladas. En 1985 Cannon y cols. realizaron múltiples medidas de presión y flujo en un modelo *in vitro* de duplicador de flujo pulsátil en distintas situaciones de obstrucción a la eyección.³⁴⁸ Así, estos autores demostraron que, para un mismo grado de obstrucción fija, la constante empírica en el denominador de la fórmula de Gorlin ($C = 1$, ver expresión 1.15) se correlacionaba de forma muy exacta con la raíz cuadrada del gradiente de presión transvalvular ($r = 0,98$).³⁴⁸ Es decir, la constante de la fórmula original no era tal constante. Esta observación llevó a los autores a modificar la fórmula original del área valvular:³⁴⁸

Si, conforme a la fórmula de Gorlin, ecuación 1.15:

$$A = \frac{Q}{44,3 \cdot C \cdot \sqrt{P_1 - P_2}},$$

y $C = C' \cdot \sqrt{P_1 - P_2}$, donde C' denota la nueva constante, entonces:

$$A = \frac{Q}{44,3 \cdot C' \cdot \sqrt{\Delta P} \cdot \sqrt{\Delta P}} = \frac{Q}{C' \cdot \Delta P}. \quad 5.1$$

A partir del ajuste por regresión de mínimos cuadrados con sus datos experimentales, la fórmula final adoptó la forma:³⁴⁸

$$A = \frac{Q}{6,84 \cdot \Delta P} - 0,08. \quad 5.2$$

Esta expresión ha sido posteriormente designada "fórmula de Cannon". Obsérvese su similitud con la definición de resistencia valvular aórtica, según la expresión 1.25. De hecho, la corrección de Cannon supuso una pérdida de la relación cuadrática entre la diferencia de presión y el flujo característico del modelo de área valvular, para adoptar una

relación lineal idéntica a la resistencia.

Paulus y cols. estudiaron simultáneamente los efectos del ejercicio sobre la fórmula Gorlin y sobre la fórmula de Cannon.³⁴⁹ El aumento del área valvular calculada utilizando esta última alcanzaban el 40%.³⁴⁹ Martin y cols. también estudiaron el valor de ésta fórmula para el cálculo del área valvular en situaciones de ejercicio en bicicleta en una población de 80 pacientes. Sus resultados fueron también decepcionantes.²⁶⁴ La magnitud del cambio inducido por el aumento del flujo en el área valvular calculada mediante la fórmula de Cannon fue incluso superior a la observada en la fórmula de Gorlin (19,3% vs 18,6% para la fórmula de Cannon y de Gorlin, respectivamente).²⁶⁴

La totalidad de estos estudios invasivos proporcionó evidencia firme de que el área valvular efectiva obtenida mediante cateterismo cardíaco es dependiente del flujo transvalvular. Sin embargo, la causa de esta dependencia del flujo resultaba más controvertida. A falta de una técnica de referencia, las observaciones de cambios en el área valvular inducidos por de flujo podían deberse, bien, a cambios reales en el área del orificio valvular, o bien, a un artefacto en la fórmula. El coeficiente empírico de descarga presente en la ecuación podría ser el parámetro inestable y dependiente del flujo transvalvular, y, de ser así, habría lugar para fórmulas corregidas como la de Cannon. Desafortunadamente, éstas eran inestables al aplicarse *in vivo*, en situaciones distintas de los simuladores en los que había sido desarrolladas. Esto pone de manifiesto la gran distancia que existe entre las validaciones *in vitro* y su aplicación posterior al escenario clínico. Además, la demostración de variaciones inducidas por el flujo en el área valvular llevó a algunos autores a recomendar la reevaluación de la severidad de la estenosis aórtica tras maniobras destinadas a aumentar el gasto cardíaco en pacientes con flujo transvalvular disminuido.¹¹³ Los índices hemodinámicos alternativos al área valvular, tales como el índice de pérdida de trabajo ventricular o la resistencia valvular aórtica, fueron también examinados ante condiciones de flujo variable. Asimismo, la introducción de la metodología Doppler y de la ecuación de continuidad ofrecería nueva luz acerca de los mecanismos responsables de la dependencia de flujo de la fórmula de Gorlin.

5.1.3. DEPENDENCIA DEL FLUJO DEL ÁREA VALVULAR OBTENIDA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA-DOPPLER

Dependencia del flujo de la ecuación de continuidad

En su intento de aproximarse al área valvular anatómica, la fórmula de Gorlin incorpora el coeficiente de contracción orificial. Sin embargo, la ecuación de continuidad carece de dicho coeficiente, con lo que el área obtenida representa el área de sección ocupada por la *vena contracta* del flujo (ver sección 1.2.5). Esta diferencia matemática entre ambas fórmulas es responsable de dos efectos importantes; en primer lugar, el área valvular *efectiva* es menor al área anatómica, como demuestran estudios bien controlados sobre prótesis mecánicas *in vitro*,²⁰¹ pero además, al carecer de coeficiente empírico alguno, se reduce la posibilidad de obtener cambios en el área valvular atribuibles a artefactos de cálculo.

Segal y cols. compararon la exactitud del área valvular obtenida por ambos métodos en un duplicador de flujo pulsátil y también en animales de experimentación.¹⁶⁸ Estos autores demostraron variaciones inducidas por el flujo transvalvular tanto en el coeficiente de contracción orificial como en el coeficiente de descarga, responsables ambos de la dependencia del flujo de la fórmula de Gorlin en situaciones de bajo gasto cardíaco (véase también sección 1.2.4, página 54),¹⁶⁸ en estos casos, las medidas obtenidas con la ecuación de continuidad resultaron más exactas, y prácticamente independientes del flujo transvalvular. Este trabajo apoyó la hipótesis de errores mediados en la fórmula como responsables del error observado.

Casale y cols. realizaron una comparación similar, en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco y ecocardiografía-Doppler de forma simultánea a los que se administró dobutamina intravenosa.²⁴⁸ Nuevamente, el área obtenida por la ecuación de continuidad no se modificó con la dobutamina y sí lo hizo el área invasiva. Así, los autores abundaron en la misma dirección de explicar los resultados como la consecuencia de la inexactitud en los coeficientes de la fórmula de Gorlin.²⁴⁸ Sin embargo, algunos aspectos metodológicos de este estudio merecen ser discutidos. El tamaño de la muestra del estudio fue insuficiente, al estudiarse sólo 12 pacientes con cateterismo cardíaco y 6 con las dos técnicas. La observación de mayor estabilidad de la ecuación de continuidad podría

deberse a una falta de potencia estadística por muestra insuficiente.

Burwash y cols. estudiaron en profundidad el comportamiento de la ecuación de continuidad ante condiciones de flujo transvalvular variable en el mismo modelo animal empleado para el estudio experimental de la presente tesis. En 11 perros, validaron la exactitud de las medidas de flujo transvalvular, gradiente y área obtenidas mediante ecocardiografía Doppler.¹³⁶ Simultáneamente a la realización de cada cateterismo cardíaco (ver sección 3.4.2) llevaron a cabo exámenes de ecocardiografía Doppler, seguidos de intervenciones para modificar el flujo transvalvular mediante la administración de inotrópicos, y la sobrecarga de volumen.³¹⁸ Estos experimentos demostraron gran dependencia de la fórmula de Gorlin del flujo transvalvular, de manera que se observó una gran correlación dentro de cada animal entre el área valvular así obtenida y el gasto cardíaco. Sin embargo, el área obtenida con la ecuación de continuidad también aumentó de forma paralela al flujo transvalvular. La magnitud de los cambios observada en los dos métodos fue similar: de $0,54 \pm 0,22 \text{ cm}^2$ a $0,68 \pm 0,21 \text{ cm}^2$ ($p < 0,0001$) para el método invasivo y de $0,57 \pm 0,18 \text{ cm}^2$ a $0,70 \pm 0,20 \text{ cm}^2$ ($p < 0,0001$) para la ecuación de continuidad.³¹⁸ No obstante, la correlación observada entre el área y el flujo valvular fue inferior en el método de Gorlin que en la fórmula de continuidad (R mediana para todos los experimentos de 0,88 vs. 0,51, respectivamente). Así, en éste trabajo se demostró por primera vez, en un modelo experimental riguroso, que también el área valvular obtenida por la ecuación de continuidad puede verse influida por el flujo transvalvular.

Otro hallazgo importante de este estudio fue la demostración de importantes variaciones inter e intra-individuales en el grado de dependencia del flujo del área valvular.³¹⁸ La mediana de la pendiente de aumento del área mediado por el flujo fue de 0,28 para el cálculo invasivo y 0,22 para el cálculo mediante ecocardiografía-Doppler. Debido a la forma en la que fueron calculadas, estas pendientes predicen un incremento del área del 28 y del 22%, respectivamente, al duplicar el flujo transvalvular. Sin embargo, existió una gran variación interindividual en las pendientes. También en los estudios secuenciales a los que fueron sometidos los animales, existió una gran variabilidad temporal en la pendiente de la relación área-flujo, particularmente marcada para las medidas obtenidas con la ecuación de continuidad. Estos hallazgos son llamativos, especialmente por tratarse de un modelo experimental, en el que todos los animales fueron sometidos a un procedimiento similar de provocación de estenosis aórtica crónica.

Los mismos autores estudiaron el comportamiento del área valvular aórtica obtenida mediante la ecuación de continuidad en un estudio clínico.²⁴⁶ En una población de 66 pacientes con estenosis aórtica asintomática analizaron la respuesta al ejercicio realizado en tapiz rodante (protocolo de Bruce limitado por síntomas; 110 estudios), utilizando ecocardiografía-Doppler pre y post-estrés. Al igual que en los estudios animales, el área valvular aumentó con el ejercicio, de $1,38 \pm 0,50 \text{ cm}^2$ en reposo a $1,58 \pm 0,69 \text{ cm}^2$ tras el esfuerzo (valor medio de aumento absoluto de $22 \pm 20\%$), con rango de variación entre individuos de $-0,52$ y $1,4 \text{ cm}^2$. Estos autores no encontraron diferencias en la magnitud del aumento del área valvular en función del área ni del gasto cardíaco obtenidos en situación basal.²⁴⁶ Si bien, los autores reconocieron la posibilidad de que sus hallazgos pudiesen explicarse por artefactos en la ecuación de continuidad, consideraron que la interpretación más plausible era la de que los cambios en el área inducidos por el flujo fuesen debidos a cambios reales del orificio anatómico.

Los resultados de nuestro estudio son concordantes con esta explicación, y demuestran que la dobutamina también aumenta el área valvular en pacientes no seleccionados. Mediante el aumento de la frecuencia cardíaca y el acortamiento del periodo sistólico de eyección, la dobutamina aumentó el flujo e indujo un aumento del 28% del área valvular. En el momento de realizarse el presente trabajo, dos pequeños estudios habían utilizado la dobutamina y habían calculado el área mediante ecocardiografía-Doppler y la ecuación de continuidad.^{248,350} El análisis combinados de los datos “crudos” de estos dos trabajos demuestra cambios paralelos al área valvular consistentes con los observados por nosotros.

Nuestro trabajo también demuestra que el área valvular puede aumentar sin modificación alguna en el volumen latido. Esto confirma que las fuerzas que generan la apertura valvular no están mediadas por el volumen latido, sino por el flujo (es decir, el volumen de sangre por segundo del periodo de eyección). De la fórmula completa de Bernouilli (ecuación 1.4) se deduce fácilmente que la diferencia de presión a ambos lados de la válvula aórtica depende de los cambios en la velocidad de la sangre, la cual, a su vez, correlaciona directamente con el flujo. En nuestro estudio se confirman efectos idénticos a los previamente descritos para el esfuerzo: las intervenciones farmacológicas son capaces de acortar el periodo sistólico de eyección y de aumentar el área valvular a pesar de un efecto casi despreciable sobre el volumen latido. Desde un punto de vista matemático, el

acortamiento del periodo sistólico de eyección se traduce en un aumento en el área obtenida mediante la ecuación de continuidad (ecuación 1.22). Esto se debe a que la integral velocidad-tiempo (denominador) se reduce, sin apenas cambio en el volumen latido (numerador).

Estudios posteriores al nuestro han confirmado la dependencia del flujo transvalvular del área valvular obtenida mediante la ecuación de continuidad en estudios clínicos. Rask y cols. evaluaron el comportamiento de los parámetros hemodinámicos obtenidos mediante ecocardiografía-Doppler en un grupo de 34 pacientes sometidos a intervención farmacológica con dipiridamol y encontraron un aumento del área paralelo al del flujo.^{351,352} Asimismo, Shively y cols. utilizaron un protocolo de infusión de dobutamina muy similar al nuestro en 27 adultos con estenosis aórtica y encontraron un cambio del área de $0,28 \text{ cm}^2$ por cada 100 ml/s de aumento del flujo (rango $-0,06$ a $0,53 \text{ cm}^2$). Sin embargo, cuando se han utilizado modalidades de imagen directa del orificio valvular se han obtenido resultados distintos.

Estabilidad del área valvular obtenida por planimetría

Dos trabajos han intentado evaluar específicamente si los cambios en el área valvular efectiva observados mediante la fórmula de Gorlin y la ecuación de continuidad se confirmaban utilizando planimetría directa del orificio aórtico con ecocardiografía transesofágica.^{353,354} En 11 pacientes con estenosis aórtica severa estudiados de forma prospectiva en quirófano, Tardif y cols. estudiaron los cambios inducidos por la infusión de dobutamina en el área valvular medida mediante la fórmula de Gorlin (punción aórtica y ventricular directa) y en la calculada por planimetría. La infusión de dobutamina indujo un aumento del gasto cardiaco del 42% y del gradiente medio transvalvular del 54%. Esto se acompañó de un aumento del área valvular medida con la fórmula de Gorlin de $0,16 \text{ cm}^2$ de media. Sin embargo, el área valvular medida mediante planimetría no se modificó [diferencia media: $0,002 \pm 0,01 \text{ cm}^2$ ($p = 0,86$)].

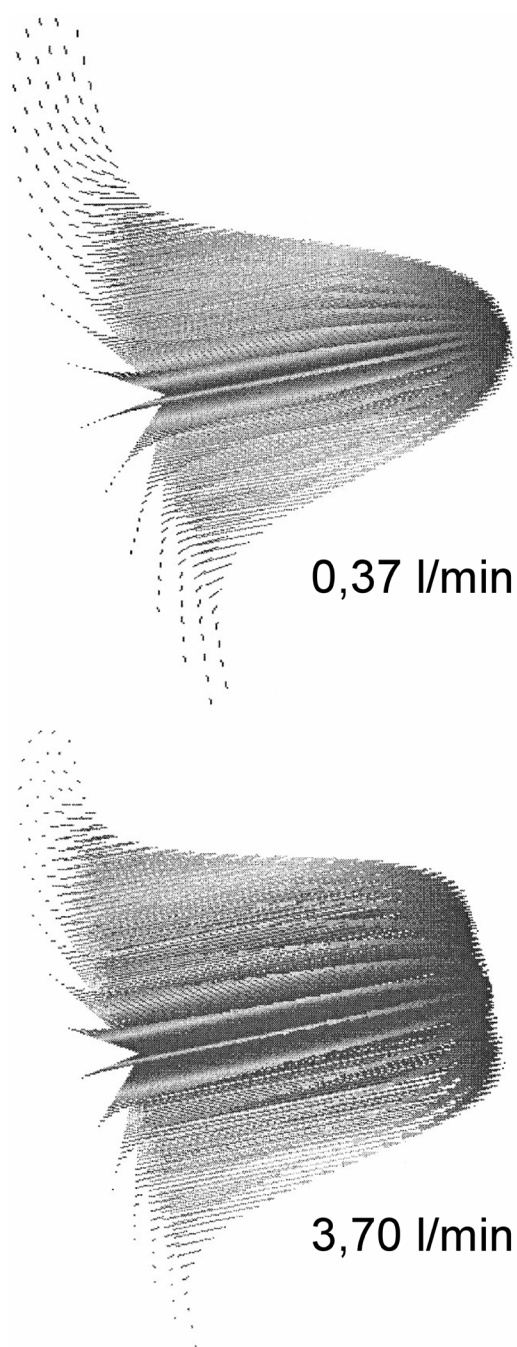


Figura 5.1 Modelos de perfil del chorro transvalvular aórtico en un mismo orificio valvular, en función del flujo transvalvular adoptado. En el caso de flujo severamente disminuido, se produciría una sobreestimación del 34% de la velocidad media del chorro a partir de la velocidad máxima, debido a la conformación parabólica. En condiciones de flujo normal, el perfil del chorro es casi plano y sólo habría que esperar una sobreestimación del 6%. Véase texto. Modificado de DeGroff y cols.¹⁹⁷

Por el contrario, las válvulas aórticas normales sí aumentan el tamaño de su orificio anatómico, calculado por estudio transesofágico y planimetría, al infundirse dobutamina. En un estudio reciente, Gray y cols. demostraron un aumento del área valvular efectiva del 4-5% en 17 sujetos sometidos a cirugía no cardíaca.³⁵⁵

Tanto el grado de contracción orificial (es decir, la diferencia entre la sección anatómica y la que ocupa el chorro eyectivo) como la dinámica de fluidos instantánea de las válvulas estenóticas son radicalmente distintos de la de las válvulas normales (ver más adelante y sección 5.2). Ambos factores justifican, en gran medida, que la planimetría parezca más estable que los métodos hemodinámicos indirectos.

Mecanismos responsables de la dependencia del flujo del área valvular derivado de parámetros hemodinámicos

La existencia de cambios en el tamaño del orificio valvular durante la sístole constituye la explicación más extendida de la dependencia de flujo del área valvular observada por métodos anatómicos. Se ha interpretado que realmente es la “*severidad*” de la obstrucción al flujo lo que realmente

cambia de forma paralela al flujo.^{164,246,318,356}

Puesto que la ecuación de continuidad no incluye constantes empíricas ni coeficientes de descarga que se modifican con el flujo transvalvular, se acepta que en situaciones de muy bajo volumen minuto, la ecocardiografía Doppler permite una medida más exacta del área valvular que el método de Gorlin.^{168,201} No obstante, también pueden existir artefactos en el método de ecocardiografía-Doppler responsables, al menos en parte, de los cambios en el área valvular observados al aumentar el flujo. Existen dos premisas imprescindibles en el método de obtener el área valvular mediante ecocardiografía-Doppler. En primer lugar, la velocidad máxima que se registra con el transductor de Doppler continuo debe ser representativo de la velocidad del chorro que atraviesa la válvula estenótica. En otras palabras, la velocidad medida con Doppler debe representar la velocidad real del chorro en la *vena contracta* al salir del orificio estenótico. Para que esto se cumpla, es imprescindible que la “cabeza” de la columna de sangre adopte un perfil completamente plano, y no parabólico. Sólo así la velocidad estimada mediante Doppler continuo representará realmente la velocidad real de todo el chorro en su sección completa. Sucede que, en estudios de simulación, se ha demostrado que en determinadas situaciones el flujo transvalvular adopta un perfil parabólico en lugar de plano. Esta configuración conlleva una gran diferencia entre el máximo de velocidad detectado (máximo de la parábola) y la media de velocidad de todos los elementos formes moviéndose dentro del flujo. Así, la transformación de un perfil plano del frente de flujo en un perfil parabólico implicaría una sobre-estimación de la velocidad transvalvular media del chorro. Mediante estudios de simulación de dinámica de fluidos, DeGroff y cols. demostraron que en la práctica clínica esta situación ocurre, precisamente en orificios moderadamente estenóticos asociados a bajo flujo transvalvular.¹⁹⁷ En caso de incrementarse el gasto cardíaco en una situación de este tipo, el chorro transvalvular adopta un frente de perfil comparativamente más plano, y el aumento de la velocidad distal es inferior al esperado en relación a la velocidad en la situación basal. Para un mismo cambio de la velocidad en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, un menor aumento de la velocidad distal se traduciría en un aparente aumento del área valvular, en parte artificial.

El análisis de dinámica de fluidos valvular del presente estudio demostró que el área valvular se modifica enormemente durante la eyección. Modificaciones en la secuencia temporal de apertura y cierre también pueden explicar que la severidad de la

estenosis pueda cambiar dependiendo del flujo, en función del tiempo durante el cual la válvula permanece abierta o cerrada. Tanto el método de Gorlin como la ecuación de continuidad se basan en medidas de presión, velocidad y flujo promediadas para todo el periodo sistólico de eyección. Por tanto, estos métodos proporcionan estimadores de área valvular efectiva promediada para todo el periodo sistólico de eyección. Obligatoriamente el método de Gorlin y la ecuación de continuidad deben ser, por tanto, sensibles a los cambios en esta secuencia de dinámica valvular. Más adelante se profundizará en este aspecto (véase sección 5.2, página 178).

Además de los problemas señalados de la fórmula de Gorlin en relación con la dependencia de flujo de sus constantes, el estudio experimental de la presente tesis pone de manifiesto otro mecanismo previamente desconocido que tiene un impacto directo en la dependencia del flujo del método. La existencia de inversión del gradiente de presión entre el VI y la aorta al final de la eyección, demostrada en los animales con estenosis aórtica, implica un error en la estimación del periodo sistólico de eyección a partir de los registros de presión. Se observó que esto tiene consecuencias directas en la estimación del gradiente de presión y del flujo transvalvular, y, por tanto, en la fórmula de Gorlin. Como demuestra la Figura 4.13 este error no es lineal para todo el rango de áreas ni de flujos y también contribuye a la inestabilidad de la fórmula de Gorlin (véase Figura 5.2, página 166).

Dependencia flujo del área valvular y etiología de la estenosis aórtica

Nuestro estudio encontró una marcada variabilidad interindividual en el grado de dependencia del flujo del área valvular, lo que sugiere una asociación entre otros factores y la reserva de apertura valvular. El análisis multivariante identificó varios factores como directamente relacionados con la dependencia del flujo del área valvular (véase sección 4.4). Así, el flujo transvalvular basal, la función ventricular izquierda y la etiología de la estenosis aórtica están relacionados con el aumento del área valvular, siempre que se tenga en cuenta el aumento del flujo inducido por la dobutamina. Mediante análisis univariante, ninguna variable fue capaz de predecir el grado de aumento del área inducido por la dobutamina, probablemente por diferencias interindividuales en el grado de respuesta miocárdica a la estimulación inotrópica.

La existencia de una asociación entre el aumento del área valvular y la etiología

calcificada-degenerativa de la enfermedad sugiere que las características físicas de la válvula modulan su apertura. En la estenosis aórtica degenerativa calcificada no existe fusión comisural y la inercia debida a las masas de calcio que ocupan los senos de Valsalva son el principal factor limitante de la apertura valvular. En consecuencia, esta etiología puede ser especialmente sensible a variaciones en el flujo.^{62,357,358}

Así lo han demostrado también otros estudios diseñados al efecto. Shively y cols. analizaron los factores relacionados con el cambio del área valvular inducible con dobutamina en 27 pacientes.³⁵⁹ Estos autores realizaron un ecocardiograma transesofágico previo a todos los pacientes, con vistas a caracterizar los aspectos anatómicos relacionados con el cambio del área inducido por el aumento del flujo. Las variaciones en el área valvular inducibles con la dobutamina fueron muy variables entre pacientes, con cambios que variaron desde 0 hasta 0,53 cm²/100 ml de aumento del gasto. Los datos morfológicos que se asociaron a una mayor pendiente de esta dependencia del flujo fueron: 1) válvula tricúspide, 2) esclerosis difusa, 3) orificio valvular concéntrico, y 4) ausencia de fusión comisural.

Otro estudio posterior demostró la ausencia de efectos del ejercicio sobre el área valvular (calculada con la ecuación de continuidad) en niños con estenosis aórtica congénita.³⁶⁰ En estos casos la calcificación estaba prácticamente ausente, y es la fusión comisural pura el mecanismo responsable de la estenosis. Así, la dependencia del flujo parecía ser un fenómeno más fácil de observar en estenosis aórticas de etiología degenerativa-calcificada que en válvulas bicúspides con escasa degeneración o en válvulas reumáticas.

La observación en nuestro estudio de una correlación inversa entre el flujo basal y el grado de reserva de apertura, observado con la dobutamina, permite acotar aún más el grupo de pacientes donde el problema de la dependencia del flujo transvalvular del área valvular podría ser especialmente relevante. El paciente con disfunción ventricular asociada a estenosis aórtica degenerativa-calcificada constituiría el más sujeto a errores por dependencia del flujo de la ecuación de continuidad (véanse las implicaciones clínicas en la sección 5.1.5).

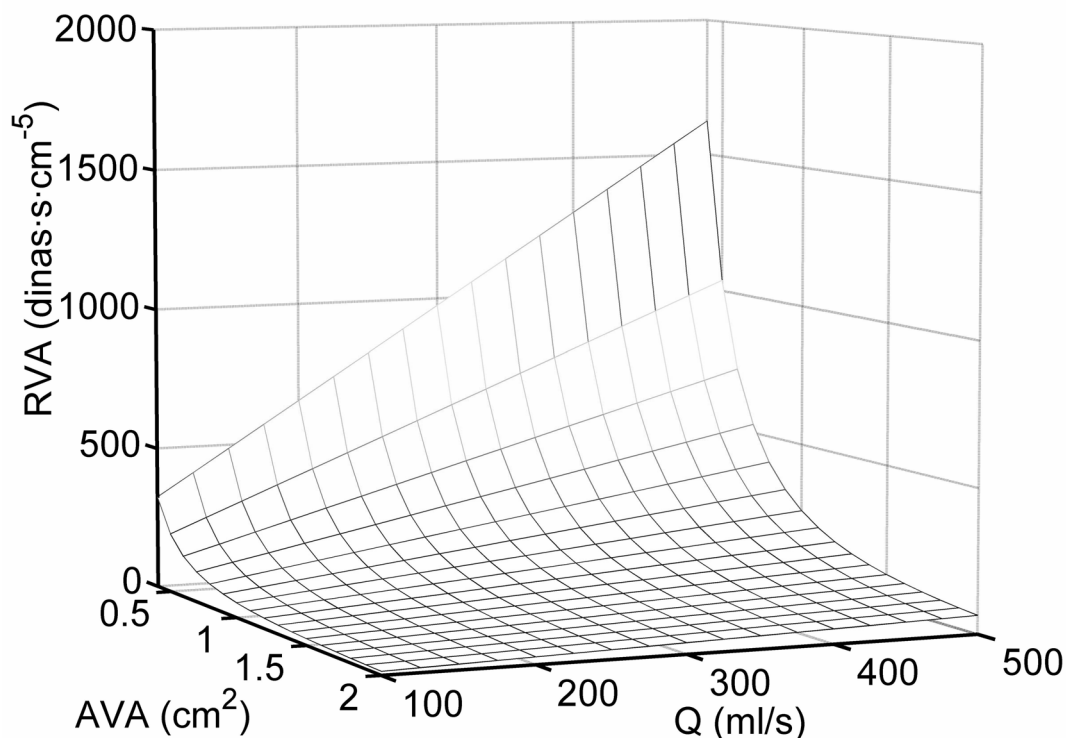


Figura 5.2. Relación entre la resistencia, el área valvular y el flujo transvalvular, de acuerdo con la ecuación 5.4. Modificado de Blais et al.³⁶¹ Véase texto.

5.1.4. DEPENDENCIA DEL FLUJO DE OTROS ÍNDICES

Consideraciones teóricas

El presente estudio ha demostrado una correlación cuadrática entre el área valvular, la resistencia y el gradiente de presión, de forma que:

$$RVA = \frac{28 \cdot \sqrt{\Delta P}}{AVA}. \quad 5.3$$

El modelo matemático propuesto en la sección 3.6 predecía un valor teórico de la constante del numerador próximo a 30, suponiendo un valor de 44,3 para la constante

empírica de la fórmula de Gorlin. Ahora bien, se sabe que esta constante tiene por objeto relacionar los hallazgos hemodinámicos con el área anatómica real, por lo que incorpora, implícitamente una corrección correspondiente al coeficiente de contracción orificial (véase sección 1.2.4). En otras palabras, la fórmula pretende estimar el área anatómica valvular y esto implica la inclusión del coeficiente de contracción orificial. Dusmenil y cols. demostraron que un valor de “*K*” de 50, estimaba mejor el área valvular efectiva.²⁰¹ Obsérvese que $1.333/50 = 26,7$, es un valor todavía más próximo al demostrado por nosotros para la constante del numerador de la expresión 5.3.

Esta expresión, permite interpretar bien la interdependencia de los distintos índices hemodinámicos de estenosis aórtica y cómo deben interpretarse los estudios clínicos y experimentales. Según a la expresión de la ecuación 1.6, un aumento del flujo transvalvular implica un aumento cuadrático del gradiente, el cual, a su vez, conforme a la expresión 5.3 ha de inducir un aumento significativo en la resistencia valvular, a no ser que el *AVA* aumente simultáneamente. En otras palabras, para que la resistencia valvular permanezca constante al aumentar el flujo, el área valvular debe aumentar necesariamente. Blais y cols. han publicado una elaboración matemática prácticamente idéntica a la aquí resumida.³⁶¹ Estos autores expresan la resistencia en función del flujo, no del gradiente, obteniéndose una expresión muy superponible a la nuestra:

$$RVA = \frac{0,52 \cdot Q}{AVA^2}. \quad 5.4$$

Obsérvese que si se sustituye en esta ecuación *Q* por (*v*·*AVA*) y, a su vez *v* se reemplaza por la expresión 1.6, el resultado es prácticamente idéntico a la ecuación descrita por nosotros en la ecuación 5.3. La expresión 5.4 expresa la asociación entre *Q*, *AVR* y *AVA* (Figura 5.2). Para un mismo área, la resistencia se dispara al aumentar el flujo y el área se modifica si la resistencia permanece constante en un rango de flujos. Por tanto, en situaciones de absoluta rigidez y nula complianza valvular, cabría esperar mayor dependencia del flujo de la *RVA*. En situaciones de válvulas muy flexibles, la mayor estabilidad de la *RVA* se debería a cambios reales en el orificio inducidos por el flujo.

Estudios clínicos

Nuestro estudio demostró cambios inducidos por la dobutamina no sólo en el área valvular sino también en el gradiente medio de presión, en el índice de pérdida de trabajo del ventrículo izquierdo y en la resistencia valvular. De entre los cuatro, la resistencia valvular fue el índice más estable durante la infusión de dobutamina (véase Figura 4.7, página 128). El trabajo previamente referido de Bruwash y cols. también analizó los cambios inducidos por el ejercicio sobre estos cuatro índices, sin encontrar diferencias significativas entre ellos.²⁴⁶ Casale y cols. compararon el efecto de la dobutamina sobre el área y la resistencia valvular en la sala de cateterismos, en un subgrupo de pacientes con disfunción ventricular, bajo flujo y bajo gradiente. Estos autores encontraron cambios significativos en el área y no en la resistencia valvular.²⁴⁸ En un diseño similar con un pequeño número de pacientes con bajo flujo y bajo gradiente, pre- y post-valvuloplastia aórtica percutánea, Blitz y cols., encontraron mayor estabilidad de la resistencia valvular ante la infusión de dobutamina.²⁶⁵ Cannon y cols. describieron la utilidad de la resistencia valvular para discriminar los falsos diagnósticos de severidad en un pequeño grupo de pacientes con área pequeña y bajo flujo.²⁴⁷ La observación de que la resistencia valvular permanecía más estable al aumentar el gasto cardiaco en pacientes con disfunción ventricular izquierda y bajo gradiente llevó a estos autores a recomendar la utilización de la resistencia valvular siempre que existiese disfunción ventricular izquierda.²⁴⁷ Sin embargo, no todos los estudios han sido concordantes. En un estudio anterior con un grupo de 80 pacientes no seleccionados y sometidos a ejercicio con bicicleta supina durante cateterismo cardiaco, Martin y cols. encontraron que el índice de pérdida de trabajo ventricular fue el más estable.²⁶⁴

Estudios *in vitro*

Como se mencionó en la introducción (sección 1.2.4, página 57), varios estudios validaron *in vitro* el método de Gorlin. Utilizando replicadores pulsátiles de flujo, algunos de estos trabajos estudiaron, además, los efectos de modificaciones en el flujo sobre los similares valvulares.^{168,172,173,362} Montarello y cols., utilizando válvulas estenóticas procedentes de cadáver, estudiaron los cambios del área valvular en situaciones de flujo transvalvular muy bajo.³⁶² Estos autores demostraron que cuando el gasto cardiaco es menor de 3 l/min, el área valvular máxima, medida por video-planimetría directa del

orificio valvular disminuye progresivamente. Otros trabajos han demostrado que en rangos de flujo superior a ese valor, el método de Gorlin se correlaciona bien con el área real del orificio.^{168,173}

Utilizando un simulador de flujo pulsátil, Voelker y cols. estudiaron el comportamiento del índice de pérdida de trabajo ventricular, el área y la resistencia valvular en un amplio rango de flujos;¹⁷² como réplicas de la válvula estenótica emplearon boquillas rígidas de distintas formas. En rangos de flujo disminuidos, un aumento del flujo transvalvular de 100 a 200 ml/s indujo un aumento de la resistencia valvular que osciló entre el 21 (orificios valvulares de 2 cm²) y el 66% (orificios de 0,5 cm²), un aumento del índice de pérdida de trabajo ventricular entre el 43 y el 100% y un cambio del área valvular entre el 29 y el 5%. El cambio en el área fue comparativamente menor al observado en los otros dos índices. Además, en un rango de flujo más fisiológico (incremento de 200 a 300 ml/s) no se observaron cambios en el área valvular, mientras que la resistencia valvular y el índice de pérdida de trabajo ventricular continuaron aumentando.¹⁷² De estos resultados se desprenden dos conclusiones inmediatas: 1) se confirma *in vitro* la exactitud del método de Gorlin exceptuando las situaciones en las que existe dependencia del flujo de sus constantes empíricas,¹⁶⁸ y 2), se demuestra que el área valvular es el índice menos dependiente del flujo en situaciones controladas de absoluta rigidez valvular. La mayor estabilidad del área frente a la resistencia valvular en estudios *in vitro* bien controlados es esperable habida cuenta de los modelos teóricos en los que se basa este índice. Recordemos que el concepto de resistencia valvular se fundamenta en el supuesto de flujo laminar a través de un tubo. Sin embargo, todos los estudios que han analizado las propiedades del flujo a la salida de la estenosis han demostrado un flujo turbulento.^{108,273,274}

Estudios en prótesis aórticas

El estudio del comportamiento de las prótesis mecánicas *in vivo* ofrece un escenario intermedio entre los estudios clínicos y los duplicadores de flujo. Las prótesis mecánicas constituyen símiles valvulares, pero carecen de inercia y complianza. En caso de ser ciertos los supuestos teóricos y experimentales *in vitro*, cabría esperar mayor estabilidad del área valvular ante cambios hemodinámicos. Por el contrario, conforme a los aspectos teóricos expuestos más arriba, sería de esperar mayor dependencia del flujo de la

resistencia valvular.

Existen múltiples estudios sobre la respuesta hemodinámica de las prótesis aórticas mecánicas en situaciones de flujo variable,^{254,361,363-373} bien *in vitro*,^{361,370,373} mediante ejercicio,^{363,364,367,368} o mediante la infusión de dobutamina.^{254,361,365,366,369-372} En todos ellos se ha encontrado una respuesta hemodinámica similar: aumento del flujo y de la velocidad transvalvular seguida de un aumento exponencial del gradiente de presión. Una gran mayoría de estos estudios han analizado el comportamiento, del área valvular aórtica durante el estrés.^{254,361,364-366,368-371,373} Los resultados han sido idénticos en todos ellos: el área valvular de las prótesis mecánicas permanece constante. Además, todos los estudios que analizaron el comportamiento de la resistencia transvalvular también obtuvieron idénticos resultados: la resistencia valvular sí depende del flujo y aumenta de forma paralela al gradiente transvalvular.^{254,361,368-370}

El comportamiento hemodinámico de las prótesis biológicas también ha sido estudiado en detalle mediante ecocardiografía de estrés,^{361,363,373,374} y el área valvular parece modificarse con el flujo tanto como en las válvulas nativas.^{361,373}

5.1.5. IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA DEPENDENCIA DEL FLUJO

De la evidencia teórica, experimental y clínica expuesta en los apartados previos se deduce que: 1) todos los índices hemodinámicos de estenosis aórtica se ven modificados por el flujo transvalvular; 2) si bien estos cambios pueden explicarse parcialmente por pequeños artefactos en sus fórmulas de cálculo, realmente es la existencia de cierta elasticidad lo que confiere a algunas válvulas una reserva de apertura del flujo. Esto implica que es la severidad real de la estenosis valvular lo que se modifica al aumentar el gasto cardíaco; de hecho, cambios en la elasticidad de la válvula como los provocados por la valvuloplastia percutánea modifican su reserva de apertura;³⁴⁹ 3) esta capacidad de aumentar el área valvular a demanda de un mayor requerimiento hemodinámico se observa sólo en algunos tipos de válvulas, específicamente las degenerativas-calcificadas en situaciones de bajo flujo transvalvular, y no se observa en válvulas rígidas como pueden ser las congénitamente estenóticas (antes de sufrir calcificación y degeneración), las

reumáticas o las prótesis mecánicas; 4) la mayor estabilidad de la resistencia valvular encontrada por nosotros y otros autores se debe a cambios en el orificio valvular en función del estado hemodinámico, siendo la modificación del área lo que ocasiona que la resistencia parezca más constante; y 5) precisamente son las situaciones de bajo gasto y bajo gradiente en las que es más probable encontrar mayor estabilidad de la resistencia valvular; sin embargo, esto no implica mayor exactitud del índice en este contexto.

Estenosis aórtica en presencia de disfunción ventricular izquierda

Los cambios en el área valvular debidos al aumento del flujo en pacientes con estenosis aórtica asociada a severa disfunción ventricular izquierda, plantean un dilema clínico importante: ¿cuál es la severidad real de la estenosis valvular? En términos teleológicos, ¿cuál es el daño inicial: la disfunción ventricular es secundaria a la evolución a largo plazo de la valvulopatía o existe una causa asociada de miocardiopatía que ha deprimido la función ventricular y que al disminuir el gasto cardíaco induce a un falso diagnóstico de severidad de la valvulopatía? Determinados pacientes tienen un grado de hipertrofia inadecuado a la obstrucción al tracto de salida que impide compensar el aumento de postcarga ocasionado por la reducción del orificio aórtico. A largo plazo, estos pacientes desarrollan disfunción sistólica izquierda que puede ser reversible al resolverse quirúrgicamente la obstrucción.³⁷⁵⁻³⁸⁰ Pero, al ser la estenosis aórtica una enfermedad de alta prevalencia en la población anciana también es alta la probabilidad de que una enfermedad miocárdica asociada (por ejemplo, cardiopatía isquémica o hipertensiva) sea la causante del daño ventricular. Elucidar cuál de estos dos es el mecanismo responsable es un problema clínico especialmente grave porque los pacientes con estenosis aórtica y disfunción ventricular tienen un curso clínico peor que los sujetos con función ventricular normal. A continuación se resume la evidencia actual sobre el tema, el cual ha sido objeto de varias monografías específicas recientes.^{3,381,382}

Está ampliamente aceptado que la cirugía de reemplazo valvular mejora la función ventricular izquierda,³⁸³ alivia los síntomas y prolonga la supervivencia de los pacientes sintomáticos con estenosis valvular aórtica.⁵⁶ El beneficio de la sustitución valvular es tal, que los pacientes operados por encima de 65 años tienen un pronóstico excelente, comparable al de la población general de su misma edad.¹ La mortalidad postoperatoria

(< 30 días) esperable de la cirugía de reemplazo valvular en los pacientes con estenosis aórtica y función ventricular normal es de aproximadamente un 2%.¹ Estas observaciones han llevado a recomendar el reemplazo valvular en la mayor parte de los pacientes con estenosis valvular aórtica sintomática.^{56,119}

No obstante, aproximadamente el 5% de los pacientes operados por estenosis aórtica asocian disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.³⁸⁴⁻³⁸⁷ En estos pacientes el riesgo quirúrgico es mucho mayor que en presencia de función sistólica normal.^{384,386,388-393} Las cifras de mortalidad observada en las series de estenosis aórtica y disfunción ventricular izquierda varían según el criterio de estratificación utilizado. Los pacientes con fracción de eyección deprimida ($\leq 0,35$), tienen una mortalidad postoperatoria que oscila entre un 9 y un 18%, según los centros.^{385,391-393} Es más, los pacientes cuyo gradiente medio de presión es ≤ 30 mmHg en el momento de la cirugía, la mortalidad asciende hasta un 21 – 33%.^{384,388,390} Cuando el punto de corte del gradiente se establece en menor o igual a 40 mmHg, la mortalidad postoperatoria desciende al 11%.³⁸⁶ La mortalidad de los pacientes operados con un gradiente medio menor o igual a 30 mmHg que sobreviven el postoperatorio alcanza el 24% a los cuatro años.³⁸⁴

La explicación de la mayor mortalidad postoperatoria de los pacientes con disfunción ventricular parece inmediata. De hecho, también tienen mayor mortalidad que los pacientes con función ventricular normal si no se les opera.³⁹⁴ Lo que no resulta tan evidente es ¿por qué el grupo con menor gradiente transvalvular evoluciona peor si tienen un grado similar de disfunción ventricular izquierda? Se ha argumentado que: 1) el daño ventricular es mayor en estos pacientes, 2) el beneficio hemodinámico aportado por la cirugía es menor porque consigue un alivio menor de la postcarga de esos ventrículos, y 3) tal vez estos pacientes no tienen una estenosis aórtica severa en el momento de ser operados.²⁸⁸ Esta última explicación cobró especial sentido cuando se demostró que el área valvular podría estar infraestimada por una situación de bajo gasto cardiaco.

Con el objeto de seleccionar a los pacientes con estenosis aórtica y disfunción ventricular candidatos al reemplazo valvular se han sugerido diversas estrategias diagnósticas. El razonamiento más extendido es el de buscar alguna técnica capaz de distinguir los casos de área valvular pequeña por una válvula estenótica de los casos de área valvular pequeña debidos a bajo flujo transvalvular. Esta última situación ha sido definida como estenosis aórtica “relativa”, “falsa” o “pseudo”- estenosis

aórtica.^{339,350,381,395} Inicialmente se pensó que la resistencia valvular permitiría discriminar entre ambos tipos de situaciones.^{247,258} Sin embargo, como se ha demostrado más arriba, la utilidad potencial de la resistencia valvular observada en estos estudios pequeños no es más que la consecuencia de la existencia de una reserva de apertura valvular en la mayoría de estos pacientes. Por esta razón, la mayor parte de los autores ha sugerido una reevaluación de la severidad de la estenosis valvular tras aumentar el flujo transvalvular mediante la administración de fármacos.

Toma de decisiones clínicas basadas en intervenciones farmacológicas

La administración de fármacos capaces de aumentar el gasto cardiaco permite conseguir varios objetivos: 1) reevaluar la severidad de la estenosis valvular en condiciones de flujo transvalvular en los que menos artefactos se producen en las fórmulas de cálculo, bien sea por el método de Gorlin o por ecocardiografía-Doppler; 2) medir la reserva de apertura de la válvula estenótica, y valorar su grado de elasticidad; y 3) evaluar directamente la reserva contráctil del miocardio y conocer mejor el grado de potencial reversibilidad del daño ventricular.

Los trabajos originales en esta línea empezaron con la utilización de vasodilatadores. En 1980 Greenberg y cols.³⁹⁶ administraron hidralazina o prazosín a 11 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que presentaban un área valvular reducida y evaluaron sus efectos en la función ventricular. Después de un periodo de estabilización del tratamiento, todos ellos mostraron un descenso de la presión arterial que se acompañó de un aumento del gasto cardíaco y una disminución de las presiones pulmonares. Un año más tarde, Awan y cols.³⁹⁷ evaluaron los efectos de la administración intravenosa de nitroprusiato en 15 pacientes con estenosis aórtica, encontrando también mejoría hemodinámica en gran parte de los pacientes evaluados. En 1992, Ikram y cols. estudiaron nuevamente el efecto del nitroprusiato en 35 pacientes.³⁹⁸ El efecto del fármaco fue nulo en el total de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con menor área valvular e índice cardiaco sí mostraron una mejoría hemodinámica al aumentar el gasto cardiaco, y descender la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Por el contrario, en los pacientes con función ventricular normal en situación basal, el nitroprusiato tuvo efecto deletéreo.³⁹⁸ Estos trabajos pioneros fueron los primeros en demostrar respuestas

hemodinámicas diferentes en los pacientes con estenosis aórtica con disfunción ventricular.

También en 1992 Casale y cols. evaluaron los efectos de la dobutamina en 48 pacientes con estenosis aórtica sintomática durante la realización de un cateterismo cardiaco, demostrando que un pequeño número de ellos aumentaban el área calculada tanto por el método de Gorlin como por la ecuación de continuidad.²⁴⁸

Estas observaciones indujeron a deFilippi a diseñar un estudio prospectivo, con el propósito de evaluar a los pacientes con estenosis aórtica y bajo gradiente de presión utilizando ecocardiografía con dobutamina.³⁵⁰ Reclutaron a 18 pacientes consecutivos con estenosis aórtica severa ($AVA \leq 0,5 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ de superficie corporal) sintomática, gradiente de presión transvalvular menor o igual 30 mmHg y $FE \leq 0,45$. Se utilizó un protocolo de dobutamina hasta 20 $\mu\text{g/kg/min}$, idéntico al utilizado en el presente estudio. La contracción segmentaria se analizó de forma subjetiva, calculando el “score” global de motilidad regional.³¹² Se definió como existencia de reserva contráctil una mejoría $\geq 20\%$ en este índice y los pacientes se clasificaron conforme a la ausencia ($n= 6$) o presencia ($n= 12$) de reserva contráctil. A su vez, los pacientes del segundo grupo se sub-clasificaron en función de la respuesta del área valvular en estenosis aórtica “fija” (sin cambio del área o incremento menor de $0,3 \text{ cm}^2$, $n= 7$) o “ausencia” de estenosis aórtica (aumento del área mayor de $0,3 \text{ cm}^2$; $n= 5$). La evolución de los siete pacientes con reserva contráctil y estenosis aórtica “fija” fue la siguiente: cuatro de ellos se sometieron a cirugía, falleciendo uno de ellos en el postoperatorio. Ninguno de los pacientes con reserva contráctil y “ausencia” de estenosis aórtica fue operado y todos seguían vivos al cabo de un año bajo tratamiento médico. Los pacientes sin reserva contráctil fallecieron ($n= 3$) o persistieron con síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva grave ($n= 3$). Si bien los autores admitieron las limitaciones del estudio por el escaso tamaño muestral, apuntaron la utilidad de guiar la indicación quirúrgica de este tipo de pacientes mediante pruebas de provocación farmacológica.

En el año 2001, se publicaron dos estudios de forma casi simultánea con objetivos y diseño prácticamente idéntico al trabajo de deFillipi.^{387,395} Schwammenthal y cols.³⁹⁵ estudiaron 24 pacientes con área valvular $< 0,9 \text{ cm}^2$ y gradiente medio de $28 \pm 9 \text{ mmHg}$, todos ellos sintomáticos y presentando un 71% antecedentes de infarto agudo de miocardio. Estos autores definieron como pacientes con estenosis aórtica “fija” aquellos

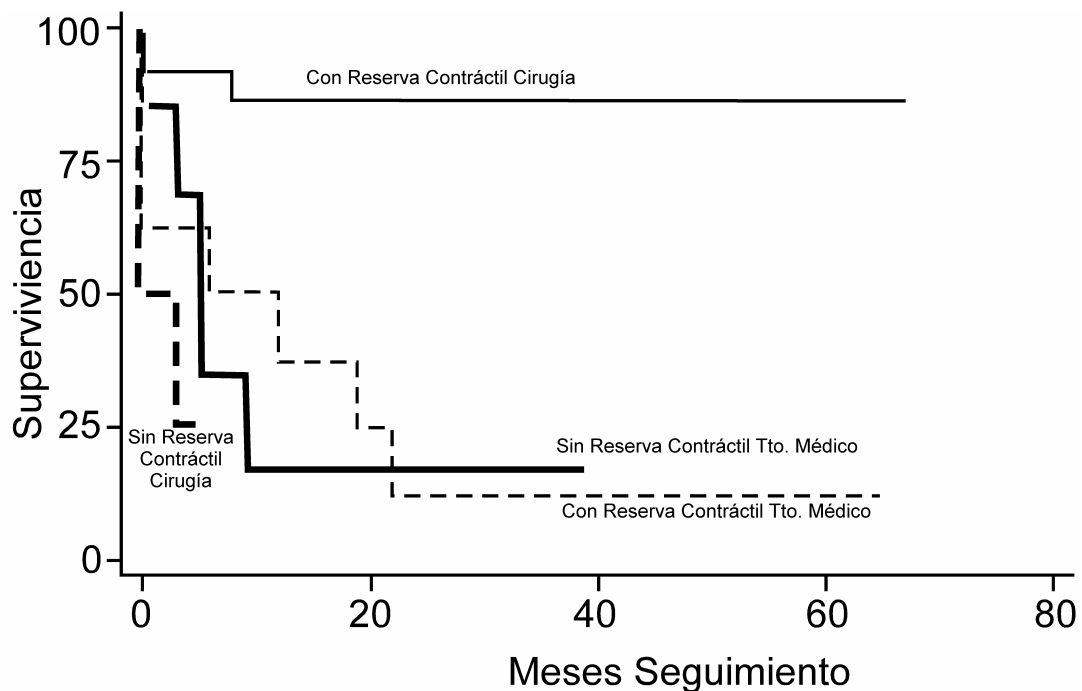


Figura 5.3 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes con área valvular aórtica $\leq 1 \text{ cm}^2$ y gradiente medio de presión $\leq 40 \text{ mmHg}$, en función de la respuesta a la dobutamina. Véase texto. Modificado de Monin et al.³⁸⁷

cuyo área valvular aumentó menos de $0,3 \text{ cm}^2$ o no sobrepasó el valor de 1 cm^2 con la administración de dobutamina ($n=16$). Los pacientes cuya área aumentó más de ese valor y superaron la cifra de 1 cm^2 durante la estimulación inotrópica fueron considerados como estenosis aórtica “no severa” ($n=8$). Ocho pacientes del grupo con estenosis aórtica severa se sometieron a cirugía, sin observarse mortalidad postoperatoria en ese grupo. Por el contrario, el curso clínico de los ocho pacientes con estenosis aórtica “fija” que no fueron sometidos a cirugía fue mucho peor: dos casos de muerte por insuficiencia cardíaca, un caso de muerte súbita y cinco casos de episodios recurrentes de edema agudo de pulmón. Combinando la incidencia de eventos de muerte cardíaca con la de episodios de edema agudo de pulmón, el pronóstico de los pacientes no operados con estenosis aórtica “fija” fue significativamente peor que el de los pacientes sometidos a cirugía ($p=0,02$). Ninguno de los pacientes del grupo con estenosis aórtica no severa fue operado y estos tuvieron una evolución variable en el seguimiento.

Monin y cols. analizaron la evolución clínica de 45 pacientes con área $\leq 1 \text{ cm}^2$ asociada a $\text{FE} \leq 0,30$ ó gradiente medio de presión transvalvular $\leq 40 \text{ mmHg}$.³⁸⁷ La respuesta hemodinámica a la dobutamina fue evaluada de forma sencilla como presencia

(n= 32) o ausencia (n= 13) de respuesta contráctil en función de si alcanzaron o no un aumento del volumen latido $\geq 20\%$. Veinticuatro de los 32 pacientes con reserva contráctil fueron operados, así como seis pacientes sin reserva contráctil. La mortalidad perioperatoria del primer grupo fue del 8%, y del 50% en el segundo (p= 0,01). La razón de riesgo de mortalidad ("*hazard ratio*") en un análisis de supervivencia de riesgos proporcionales para el tipo de tratamiento según el grupo de procedencia fue el siguiente: si se toma el tratamiento médico del grupo con reserva contráctil como referencia (razón de riesgo= 1), el realizar cirugía a los pacientes de este grupo conlleva una razón de riesgo de 0,13 (intervalo de confianza del 95%: 0,02 – 0,67), el realizar cirugía a los pacientes sin reserva contráctil de 31,7 (3,4 – 295), y el tratamiento médico de los pacientes sin reserva contráctil de 1,07 (0,32 – 3,5). Las diferencias no ajustadas de mortalidad entre los grupos se muestran en la Figura 5.3. Es importante resaltar que en este estudio no se pretendió elucidar la presencia de estenosis aórtica severa o relativa en función de las modificaciones en el área valvular inducidas por la dobutamina, sino identificar a los pacientes con reserva miocárdica. De hecho, el aumento del área fue mayor en los pacientes con reserva contráctil que en los paciente sin ella (un aumento medio del 17 vs. el 5%, p= 0,006), y éstos fueron los que más se beneficiaron del tratamiento quirúrgico. De los 45 pacientes de la serie, sólo uno de ellos superó el valor de 1 cm² al administrar la dobutamina y por tanto sería el único en cumplir los criterios de estenosis aórtica no severa según el estudio de Schwammenthal y cols.³⁹⁵ Así, puede concluirse que la mayor utilidad de la dobutamina radica en su capacidad para elucidar el grado de daño ventricular reversible antes de someter a los pacientes a cirugía. La misma hipótesis soporta un estudio reciente, que ha demostrado buena correlación entre la fracción de eyección medida durante infusión de dobutamina y la postquirúrgica en pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular.³⁹⁹

Si bien las tres series pronósticas publicadas tienen grandes limitaciones por su reducido tamaño muestral y la imposibilidad de aleatorización del tratamiento, los resultados señalan que: 1) la realización de pruebas de provocación con dobutamina a dosis bajas son seguras en pacientes con estenosis aórtica severa y bajo gradiente; 2) los pacientes que aumentan más de un 20% su volumen latido (o lo que es lo mismo su integral tiempo-velocidad en el tracto de salida del ventrículo izquierdo) tienen un mejor pronóstico si son operados; 3) los pacientes que no tienen esta respuesta tienen mal pronóstico y no parecen beneficiarse del tratamiento quirúrgico; y 4) al contrario, los

pacientes sin capacidad de aumentar su gasto cardiaco al infundírseles dobutamina probablemente tengan mayor supervivencia bajo tratamiento médico. Sin duda, harán falta estudios prospectivos multicéntricos y a largo plazo para conocer el alcance real de este tipo de indicaciones mediadas por la respuesta a la estimulación inotrópica.

Otra conclusión de estos estudios es que un ligero o moderado aumento del área valvular con la administración de dobutamina no excluye la severidad de la valvulopatía ni debe contraindicar el reemplazo valvular. Un estudio retrospectivo de la clínica Mayo apunta en la misma dirección.⁴⁰⁰ Lin y cols. revisaron retrospectivamente los hallazgos quirúrgicos y hemodinámicos de pacientes con estenosis aórtica a los cuales se había realizado una ecocardiografía de estrés con dobutamina. A pesar de que en la válvula explantada se observó calcificación muy extensa y se confirmó anatómicamente la severidad de la estenosis, estos pacientes tuvieron un aumento del área valvular de aproximadamente 0,2 cm² de media.

En resumen, y a pesar de tratarse de una evidencia todavía muy preliminar, existe consenso en que la ecocardiografía de estrés con dobutamina debe utilizarse para complementar los demás exámenes en la decisión quirúrgica de los pacientes con área valvular pequeña y bajo gradiente transvalvular. Así se recoge en la mayor parte de textos clínicos,^{322,339} artículos de revisión^{3,381,401-403} y guías de actuación clínica.¹¹⁹ Sin embargo, la decisión final sobre la mejor conducta terapéutica en este tipo de pacientes debe integrar la historia cardiológica del paciente, su comorbilidad, sus preferencias, así como la experiencia del equipo quirúrgico, y no sólo de la información proporcionada por las técnicas hemodinámicas.^{164,404}

5.2. DINÁMICA DE FLUIDOS PRODUCIDA POR LA VÁLVULA AÓRTICA

Mediante un sencillo algoritmo de postprocesado de espectrogramas Doppler, el presente estudio demuestra que la dinámica de fluidos generada por la válvula aórtica normal se ve completamente modificada en presencia de estenosis aórtica. Además, se han identificado patrones característicos de sujetos normales y enfermos. Con esta metodología se han demostrado mecanismos responsables de la dependencia del flujo de la severidad de la estenosis aórtica que no habían sido previamente descritos. La exactitud de la metodología de postprocesado de espectrogramas se ve validada por el excelente acuerdo encontrado entre las curvas de dinámica de fluidos de los sujetos normales y las ecuaciones de dinámica de fluidos de válvulas normo-funcionantes validadas en numerosos estudios previos. Aunque el grupo de pacientes era pequeño y clínicamente heterogéneo, el estudio de seguimiento sugirió un potencial valor pronóstico de esta técnica. Un trabajo reciente apoya esta hipótesis.⁴⁰⁵ A continuación se discuten en profundidad estos resultados.

5.2.1. DINÁMICA DE FLUIDOS PRODUCIDA POR LA VÁLVULA AÓRTICA NORMAL

Estudios experimentales

La necesidad de crear prótesis valvulares artificiales motivó un rápido interés en conocer las bases morfológicas y mecánicas de la válvula aórtica y la bioingeniería retomó las investigaciones de Leonardo de Vinci 440 años después (véase sección 1.1.1, página 24). Durante este periodo de tiempo, tan sólo un trabajo experimental investigó el mecanismo de la apertura y cierre de las válvulas cardiacas.¹⁸

El primer trabajo de la nueva era de la investigación de la fisiología valvular fue

publicado en 1968.⁴⁰⁶ Bellhouse y Bellhouse estudiaron el comportamiento de un análogo de válvula en un simulador de flujo transparente. Este trabajo confirmó las teorías de Leonardo sobre la contribución al cierre valvular de los vórtices de los senos valvulares así como su efecto de lavado para evitar la formación de trombos detrás de las sigmoideas. Posteriormente, los mismos autores ahondaron en la interacción entre los senos de Valsalva, la generación de vórtices en la eyección y el cierre de la válvula aórtica.⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹ Además, proporcionaron la base matemática inicial para interpretar la dinámica valvular en función de parámetros de física de fluidos.⁴⁰⁷ En 1968 Padula y cols. desarrollaron un método para visualizar *in vivo* el funcionamiento de las válvulas cardíacas.⁴¹⁰ En un original experimento con animales, estos autores realizaron perfusión coronaria hemática y sustituyeron el resto de la sangre circulante por un fluido transparente a base de dextrosa al 15%. Mediante una cámara de cine acoplada a una lente fibro-óptica filmaron la secuencia de apertura y cierre de la válvula mitral y aórtica con una resolución temporal de 64 imágenes por segundo. Así se describieron por primera vez *in vivo* los cambios conformacionales de apertura y cierre de la válvula aórtica que tienen lugar durante el ciclo cardíaco.

A partir de entonces, la dinámica de fluidos alrededor de la válvula aórtica ha sido descrita con gran detalle por múltiples estudios matemáticos,^{321,411-414} *in vitro*,^{321,411,415} y con animales de experimentación.^{298,320,415-432} Se han utilizado numerosas técnicas de imagen además de la cinematográfica desarrollada por Padula y cols,^{320,417,422,423} entre otras la localización electromagnética,^{418,420,421} la ultrasonografía,⁴³⁰ la angiografía,⁴³²⁻⁴³⁴ y, sobre todo la escopia de rayos-X, mediante la implantación quirúrgica de marcadores metálicos en el borde libre, las comisuras y el anillo de la válvula.^{298,419,424-429} En consecuencia, los cambios conformacionales de la válvula aórtica normal durante la eyección son bien conocidos, así como las bases que rigen su mecánica, e incluso se ha investigado la relación existente entre la fisiología y la histología valvular.^{412,415,431,435} Estos aspectos han sido revisados en detalle en monografías específicas.^{13,436}

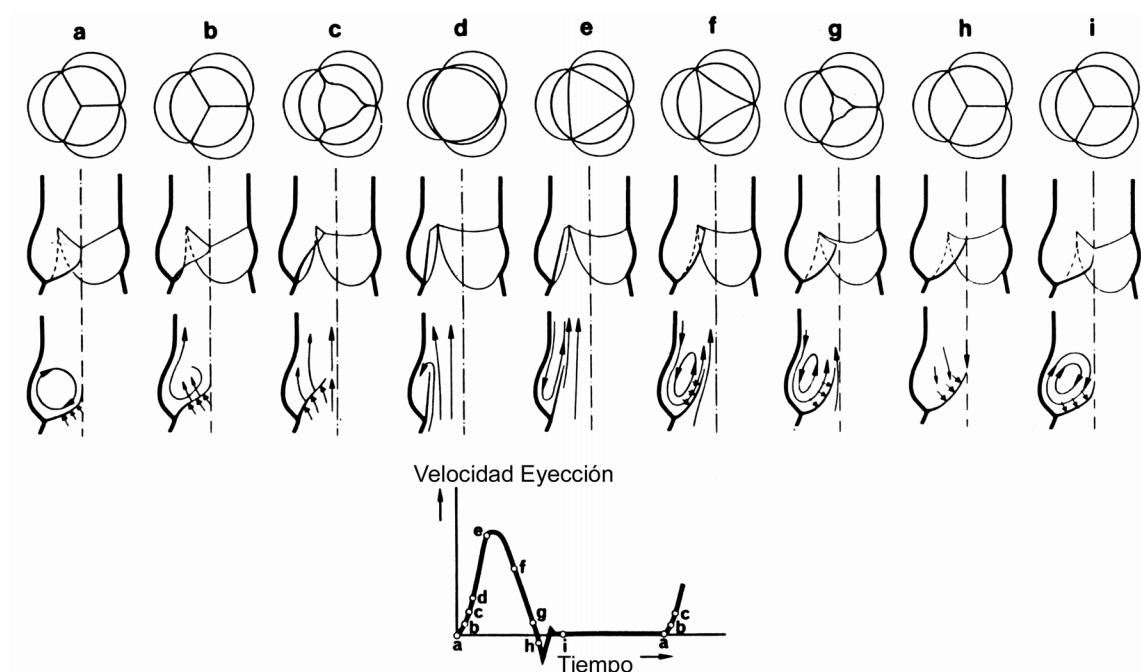


Figura 5.4 Estadios de la secuencia de apertura y cierre de la válvula aórtica durante la eyección. Cada esquema superior se corresponde con un instante en la velocidad del flujo (*esquema inferior*). Véase texto para detalles. Modificado de.⁴³⁶

Brevemente la apertura y el cierre de la válvula aórtica normal puede resumirse según la siguiente secuencia, donde cada uno de los apartados siguientes se corresponde con la ilustración de la Figura 5.4.

- Durante la fase de contracción isovolumétrica se produce una dilatación de la base de la raíz aórtica. Antes de iniciarse la eyección del flujo por la válvula, se ha producido una pequeña separación de la distancia intercomisural.^{427-430,435} Esta está causada por el aumento de presión en la zona ventricular del anillo (ley de Laplace) y tiene como consecuencia la desaparición de la reserva de coaptación del borde libre de las sigmoideas.
- El aumento de la presión intraventricular ocasiona una protrusión del cuerpo de la válvula hacia la aorta antes de que ésta esté realmente abierta.
- La válvula se abre parcialmente y las sigmoideas y la sangre se desplazan lateralmente; esto produce un lavado de los senos de Valsalva. El orificio valvular adopta una geometría intermedia entre triangular y circular.
- El chorro de eyección ventricular sale por la aorta, estando la válvula casi abierta por completo, adoptando una morfología del orificio casi circular.

La sangre de la capa límite del chorro es empujada hacia los senos donde la presión es más baja. En este momento empiezan a formarse los vórtices en los senos.

- e) Las sigmoideas han retrocedido hasta una forma casi triangular del orificio. El chorro alcanza su velocidad máxima a través de una válvula cuyo área es de alrededor de un 40% de su tamaño máximo. Puede generarse un pequeño flujo retrógrado adyacente a la pared aórtica que refuerza los vórtices generados en d).
- f) El flujo retrógrado local en la pared aórtica es amplificado por la inversión del gradiente de presión que se produce como consecuencia de la deceleración del flujo (véase sección 5.3). Las fuerzas actuando sobre el borde de las sigmoideas empuja la válvula hacia el centro mientras que el chorro central sigue avanzando. El chorro, en este instante, está decelerando y se estrecha.
- g) El orificio valvular desaparece a medida que las sigmoideas están sufriendo una aceleración hacia la posición final de la válvula.
- h) Las sigmoideas han alcanzado su posición al final de la eyección. La deceleración brusca de la sangre genera, sobre el lado aórtico de la válvula, vórtices diastólicos que giran en sentido opuesto de los vórtices sistólicos.

De acuerdo con esta secuencia, en el momento de invertirse la diferencia de presión entre la el ventrículo y la aorta, el orificio valvular es ya de sólo el 20% de su tamaño máximo. El cierre valvular tiene lugar de forma lenta y progresiva en un proceso que dura casi 2/3 del periodo sistólico de eyección (véase Figura 5.4). La tensión que actúa sobre las sigmoideas y el anillo valvular en el momento del cierre es mucho menor a la que se produciría con un cierre brusco. No obstante, sólo una válvula aórtica nativa se cierra progresivamente. Es conocido que el cierre gradual está mediado por las fuerzas transversales generadas por la capa límite del chorro eyectivo y por la vorticidad de los senos valvulares, y la interferencia de la arquitectura protésica con el chorro eyectivo abole estas fuerzas. Así, el cierre gradual no se produce en prótesis mecánicas, comportándose éstas como un “todo-nada” que da lugar a una transición brusca entre un estado y el otro al interrumpirse el flujo. Las prótesis biológicas siguen un proceso intermedio, con un cierre

gradual sólo durante el último 20% final del período de eyección.⁴²² Esta observación tiene dos consecuencias clínicas importantes: 1) el estrés mecánico al que se ven sometidas las estructuras protésicas se dispara, y 2) las fuerzas de cizallamiento (“*shear stress*”) adyacentes a la válvula se multiplican favoreciendo la hemólisis.

Estudios clínicos

Desafortunadamente, ninguna de las técnicas de los estudios experimentales está disponible para ser utilizada clínicamente. En consecuencia, la evidencia clínica *in vivo* de la dinámica de fluidos producida por la válvula aórtica es mucho menor. Stein y cols. analizaron los cambios conformacionales en el orificio aórtico mediante la realización de aortografía con contraste de alta resolución. Con esta técnica, describieron el orificio aórtico en sístole con una geometría triangular que no ocupa la totalidad de la sección transversal de la aorta.^{433,434,437} Estos autores sugirieron que en condiciones fisiológicas, las válvulas aórticas normales tienen una reserva de apertura y que en reposo no se utiliza la totalidad del orificio valvular disponible anatómicamente. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido avalada por ningún estudio experimental animal y, de hecho, fue pronto atribuida a errores metodológicos inherentes al empleo de angiografía planar.⁴³⁸

La llegada de la ecocardiografía en modo-M proporcionó una nueva herramienta dotada de excelente resolución temporal que permitirá estudiar la dinámica valvular *in vivo*. Con esta técnica, la cinética de la válvula aórtica durante la eyección fue rápidamente descrita como una “caja” de dos líneas paralelas que supuestamente reflejaban el movimiento de la cúspide no coronaria y coronaria derecha y que se cierran rápidamente al final de la eyección.⁴³⁹ Esta observación sugirió erróneamente que el área valvular permanecía constante durante la eyección. Pronto se reconoció que las descripciones de la ecocardiografía en modo-M eran debidos al movimiento de la base del corazón que desplaza la línea de intersección del ecógrafo hacia el anillo valvular durante la sístole.⁴⁴⁰ Sin embargo esta falsa interpretación del ecocardiograma modo-M de la válvula aórtica persiste, sorprendentemente, hasta nuestros días.⁴⁴¹

La ecocardiografía transesofágica multiplanar permite una excelente visualización del orificio aórtico en una vista de corte transversal a través de su eje corto, y ha sido bien validada como método de obtención directa del área valvular anatómica mediante planimetría (véase sección 1.2.6). Tanto en esta vista de eje corto como en la longitudinal

de eje largo puede estudiarse con excelente resolución temporal y espacial los cambios en la separación de las sigmoideas que tiene lugar durante la eyección. Utilizando esta técnica, Darmon y cols. estudiaron la geometría del orificio aórtico en 25 pacientes con válvula aórtica normal. Estos autores encontraron importantes variaciones durante la eyección y demostraron que la geometría del orificio valvular se ajusta más a un modelo triangular que redondo.⁴⁴² Más recientemente, Leyh y cols. analizaron la secuencia de apertura y cierre valvular, utilizando registros de modo-M obtenidos mediante ecocardiografía multiplano.⁴⁴³ Estos autores compararon la dinámica valvular de sujetos controles con pacientes sometidos a distintos tipos de cirugía de la raíz aórtica que preserva la válvula nativa. Demostraron un patrón de apertura y cierre valvular en los sujetos control similar al descrito en los estudio experimentales: apertura rápida, inicio del cierre en proto-mesosístole y cierre rápido al final de la eyección.⁴⁴³ No obstante, este estudio adolece de dos limitaciones importantes: 1) la separación de las cúspides se midió sólo en tres momentos del ciclo cardiaco, lo que limita conocer en detalle los cambios temporales de la secuencia de apertura y cierre, y 2) al igual que los trabajos iniciales de modo-M por ecocardiografía transtorácica, las medidas se ven necesariamente afectadas por el desplazamiento sistólico de la base del corazón con respecto al transductor.

Dos trabajos, además del nuestro, han estudiado la dinámica de la válvula aórtica normal mediante aplicación instantánea de la ecuación de continuidad a registros de Doppler pulsado espectral.^{444,445} Lloyd fue el primero en sugerir la aplicación de la ecuación de continuidad en distintos momentos durante la sístole. Este autor encontró valores idénticos de área valvular efectiva en los tres momentos evaluados (el máximo de la velocidad de eyección, meso-aceleración y meso-deceleración del flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo). Lloyd concluyó que el área valvular de los sujetos normales permanece constante en la mayor parte de la eyección y que sólo se cierra al final de la sístole.⁴⁴⁴

Más tarde, Badano y cols. reprodujeron la metodología de Lloyd en 14 sujetos normales y obtuvieron idénticos resultados: valores muy similares de área valvular efectiva en proto- meso y telesístole.⁴⁴⁵ Los resultados de estos dos trabajos están en franco desacuerdo con los estudios experimentales. La explicación radica, probablemente, en el error inherente a la medida de la velocidad del chorro eyectivo mediante Doppler pulsado en la aorta ascendente.

Mediante el postprocesado digital de los espectrogramas de Doppler en el presente trabajo aplicamos la ecuación de continuidad de forma instantánea a lo largo de prácticamente toda la eyección cardíaca en 10 sujetos normales. Utilizando Doppler continuo nos aseguramos la medida de la velocidad de la sangre a través de la *vena contracta* situada a la salida de la válvula aórtica, ya que, según la ecuación de continuidad, ahí se localizará la máxima velocidad espectral de la línea del cursor. Asimismo, a partir de las medidas de velocidad instantánea pudimos resolver las ecuaciones diferenciales que rigen la dinámica de fluidos valvular. Con esta metodología, el nuestro es el primer trabajo de la literatura que confirma clínicamente la dinámica de fluidos de apertura y cierre de la válvula aórtica normal propuesta por los estudios experimentales (véanse la Figura 3.5 y la Figura 4.8).

5.2.2. DINÁMICA DE FLUIDOS PRODUCIDA POR LA VÁLVULA AÓRTICA ESTENÓTICA

Estudios experimentales

Los estudios experimentales de dinámica de fluidos de la válvula aórtica estenótica son mucho más escasos que los de la válvula aórtica normal. El trabajo previamente citado de Bellhouse y Bellhouse estudió el comportamiento *in vitro* de un modelo de válvula estenótica.⁴⁰⁷ Estos autores demostraron que el orificio aórtico permanecía en la máxima apertura hasta su cierre al final de la eyección por la inversión del gradiente de presión. Así, este trabajo pionero demostró efectos distintos de la vorticidad de la eyección y de los senos valvulares sobre válvulas aórticas sanas y enfermas.

Montarello y cols. estudiaron *in vitro* el comportamiento de válvulas estenóticas humanas en un duplicador de flujo.³⁶² Mediante análisis video-planimétrico estos autores también demostraron que el área permanecía constante durante gran parte del ciclo cardíaco. Tras los trabajos teóricos de van Steenhoven antes referidos,^{417,422,423} sabemos que la rigidez de la válvula estenótica modifica la generación de los vórtices en los senos de Valsalva. Al igual que sucede en las prótesis artificiales, esto impide el acercamiento lento de las sigmoideas durante la eyección antes del cierre. Además, al aumentar más despacio la presión en la aorta ascendente a consecuencia de la estenosis, la fase de

deceleración del flujo se acorta. El resultado final es que la válvula permanece abierta durante más tiempo pero aumenta la tensión a la que se ven sometidas las sigmoideas en cada latido.

Estudios clínicos

Desafortunadamente, los modelos experimentales no necesariamente reproducen las situaciones encontradas en la clínica. Así, se sabe que la complianza y la impedancia de entrada de la aorta ascendente tienen gran influencia sobre las características del flujo y modifican la motilidad de las sigmoideas *in vivo*.²⁴²

Mediante planimetría de secuencias de eje corto de la válvula aórtica obtenidas por ecocardiografía bidimensional, Arsenault y cols. estudiaron los cambios en el tamaño del orificio valvular que tienen lugar durante la eyección en pacientes con distinto grado de severidad de estenosis aórtica.⁴⁴⁶ Sorprendentemente, estos autores encontraron mayor cambio durante la eyección en válvulas con área promediada menores o iguales a 1 cm^2 que en las prácticamente normales (mayores o iguales 2 cm^2). Estas últimas permanecían con un área valvular casi constante durante 2/3 de la eyección ventricular. Los motivos de esta discordancia probablemente sean semejantes a los previamente referidos para estudios de modo-M. La traslación de la base del corazón durante la sístole imposibilita mantener invariable el plano de corte sobre la válvula e inevitablemente se han de medir distintas regiones de las sigmoideas durante la eyección. Además, la planimetría del orificio aórtico se realizó sobre imágenes digitalizadas de cinta de video, con la consiguiente pérdida de resolución temporal y espacial. Un 80% de los casos fueron medidos utilizando imágenes obtenidas por vía transtorácica. Por último, en ningún caso se utilizó imagen armónica, la cual se sabe mejora la aplicabilidad y exactitud de la planimetría del orificio aórtico en secuencias de ecocardiografía transtorácica.⁴⁴⁷ Indudablemente, estos factores tornan los resultados de este estudio difícilmente interpretables.

Lloyd y Badano aplicaron la metodología de la ecuación de continuidad durante tres instantes de la eyección no sólo al estudio de las válvulas aórticas normales, sino también al de válvulas estenóticas.^{444,445} En esta ocasión, las altas velocidades del chorro aórtico de las válvulas estenóticas les obligó a utilizar Doppler continuo para la obtención de los registros de velocidad de la aorta ascendente, por lo que no incurrieron en el error metodológico previamente referido. Lloyd encontró una pequeña disminución del área al

final de la eyección en una población de niños con estenosis aórtica congénita muy ligera.⁴⁴⁴ Por el contrario, Badano encontró aumento progresivo del área al final de la sístole en una población adulta con estenosis aórtica degenerativa-calcificada severa.⁴⁴⁵

Los hallazgos de los trabajos de ecocardiografía-Doppler son prácticamente superponibles a los obtenidos en el presente estudio. En nuestra serie, los pacientes mostraron una secuencia de aumento progresivo del área hasta el final de la eyección, siguiendo a un patrón característico que designamos Tipo B (véanse la Figura 3.5 y la Figura 4.8). Además, encontramos que la presión arterial sistólica y diferencial eran mayores en los pacientes con un patrón de flujo tipo A. Puesto que se sabe que la función valvular interactúa de forma recíproca con la circulación periférica,^{242,277} la naturaleza de esta asociación entre la dinámica de apertura valvular y las características de la presión arterial merece mayor investigación en modelos aislados. Tal vez esta interacción explique por qué dos sujetos control mostraron un patrón tipo B de dinámica de fluidos. El presente estudio confirma que, aunque existe cierta variación interindividual, la dinámica de fluidos de la válvula aórtica estenótica es radicalmente distinta en los pacientes que en los sujetos normales. También demuestra que los modelos de dinámica de fluidos normales no funcionan en presencia de estenosis aórtica, porque se basan en los principios de movimiento de las sigmoideas sin masa, sin inercia y sin restricción al movimiento.^{321,423} Nuestro estudio enfatiza la necesidad de considerar la rigidez y la inercia de las sigmoideas en la estenosis aórtica. En consecuencia, simular las válvulas estenóticas como elementos simples de resistencia (modelos eléctricos de simulación basados en el Winkessel)²⁴² o como boquillas rígidas (análogos *in vitro*)^{172,197,408} simplifican en exceso la fisiología de la estenosis aórtica. Recientemente, las propiedades físicas de las válvulas aórticas estenóticas empiezan a tenerse en cuenta en el desarrollo de modelos más veraces de estenosis aórtica tanto en estudios numéricos⁴¹⁴ como en análogos *in vitro*.⁴⁴⁸

En el presente estudio observamos valores de área bajo la curva AVA_r/τ similares en los pacientes que en los controles normales. Esto sugiere que el cambio en el patrón de dinámica de fluidos permite al ventrículo izquierdo compensar parcialmente la carga impuesta por la obstrucción valvular prolongando el tiempo que permanece la válvula abierta y retrasando su cierre.

5.2.3. IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL ANÁLISIS DE DINÁMICA DE FLUIDOS

En el presente estudio se confirma la posibilidad de generar curvas hemodinámicas instantáneas mediante la aplicación de algoritmos matemáticos sencillos a registros de ecocardiografía Doppler.⁴⁴⁹ Además, se demuestra que el engrosamiento valvular, la calcificación y la fusión comisural perjudican la fisiología valvular normal. El aumento de la rigidez e inercia valvulares implica que la estenosis aórtica valvular no debe entenderse como una estenosis fija a la eyección.³⁷ Al tratarse de una estructura forzada a abrirse y cerrarse durante cada ciclo, las características de rigidez e inercia valvular necesariamente obligan a que la postcarga a la que se ve sometido el ventrículo varíe en función de la frecuencia cardíaca. Además, la observación de un aumento del área bajo la curva AVA_r/τ inducido por la dobutamina sugiere que la compensación de la rigidez e inercia valvular se consigue a costa de abolir una fuente potencial de reserva de apertura orificial. Este mecanismo puede explicar por qué los pacientes con estenosis aórtica son incapaces de aumentar su volumen latido con el ejercicio.

La reproducibilidad de los índices convencionales de estenosis aórtica obtenidos mediante el algoritmo de postprocesado digital utilizado estuvo por encima de los valores de nuestro propio laboratorio utilizando la metodología convencional (compárense la Tabla 4.1 y la Tabla 4.2). Fácilmente implementables en el software de los equipos de ultrasonografía clínica, las técnicas de promediación de señal y cambio en la tabla de color pueden ayudar a reducir la variabilidad de los parámetros de Doppler espectral. Incluso las técnicas de detección automática de envolvente de los espectrogramas^{220,316,450-453} permitirían obtener inmediatamente, a la cabecera del enfermo, parámetros de dinámica instantánea de fluidos como los propuestos en el presente estudio.

Como se mencionó anteriormente (véase sección 5.1.3, página 158), todos los índices hemodinámicos obtenidos promediando valores instantáneos durante la eyección han demostrado depender del flujo transvalvular. El presente trabajo demuestra que la estimulación inotrópica, al aumentar el flujo transvalvular, es capaz de modificar el patrón de dinámica de fluidos de la válvula estenótica. Estos cambios en los patrones de apertura fueron enormemente variables de un paciente a otro (véase Tabla 4.4, página 132), y podrían explicar la variabilidad interindividual de la dependencia del flujo demostrada en

numerosos trabajos. El principal efecto de la dobutamina sobre los parámetros instantáneos fue el de aumentar la AVA_r máxima. Esta observación sugiere la existencia de una reserva funcional de apertura incluso en las válvulas severamente estenóticas. No obstante, la dobutamina también anticipó el área máxima y ralentizó la velocidad de las sigmoideas al final de la eyección. A través de estos mecanismos, consideramos que los cambios en la secuencia temporal de apertura y cierre de la válvula aórtica podrían ser responsables de la mayor dependencia de flujo encontrada para los índices de severidad obtenidos de forma promediada durante toda la eyección que para los índices calculados puntualmente en un instante del ciclo cardiaco (véase sección 5.1.3, página 158).

En el presente estudio encontramos diferencias interindividuales muy marcadas en el patrón de dinámica de fluidos, incluso en pacientes con valores similares de área valvular promediada. Si bien no se encontró relación alguna entre los perfiles hemodinámicos y los índices convencionales, el patrón tipo B se asoció a un peor pronóstico en esta pequeña serie de pacientes. Además, el patrón tipo B se relacionó con cifras más bajas de presión arterial tanto sistólica como diferencial, dos signos clínicos clásicos de severidad.³¹ Si bien los hallazgos están limitados por el pequeño tamaño muestral, estas observaciones sugieren que una dinámica de apertura lenta puede representar un estadio más avanzado de la enfermedad, imposible de determinar mediante los índices convencionales promediados. Un trabajo reciente confirma esta suposición. Lester y cols analizaron los cambios que tienen lugar durante la eyección en el área valvular en 84 pacientes adultos pertenecientes a una cohorte prospectiva de evaluación pronóstica de estenosis aórtica.⁴⁰⁵ Para ello, reprodujeron la metodología de Lloyd,⁴⁴⁴ y calcularon un índice de “relación de área valvular” ($R-AVA$) como el cociente entre el área valvular observada en la fase de deceleración ($AVA_{1/2d}$) y la de aceleración ($AVA_{1/2a}$):

$$R - AVA = \frac{AVA_{1/2d}}{AVA_{1/2a}}. \quad 5.5$$

Estudiaron la asociación entre este índice y el grado de progresión de la enfermedad evaluada como la tasa anual de progresión en la reducción del área en estudios seriados. Encontraron una asociación claramente significativa entre las dos variables, de forma que los pacientes con progresión más rápida (aquellos con una reducción del AVA mayor a 0,2 cm²/año de seguimiento) tenían una $R-AVA$ mayor que aquellos cuya enfermedad progresó

más despacio. El riesgo relativo de progresión de la enfermedad conferido por un $R-AVA \geq 1,25$ fue de 3,1 (IC 95% 1,2 a 7,9). La velocidad de progresión de la enfermedad fue imposible de predecir con ningún parámetro ni ningún índice convencional de estenosis aórtica a la inclusión.⁴⁰⁵

Obsérvese que según la definición del índice (expresión 5.5), las válvulas con mayor área durante la aceleración que durante deceleración del flujo tendrán un valor menor de $R-AVA$. Estas válvulas tienen, por tanto, una dinámica más parecida a la de las válvulas normales, y sería equivalente al patrón tipo A observado en nuestro estudio. Por el contrario, las válvulas que continúan abriéndose durante la fase de deceleración tendrían un $R-AVA$ mayor y se corresponderían con un patrón tipo B.

Consideramos que estos resultados son absolutamente complementarios a los nuestros y confirman la hipótesis de que una mayor alteración del patrón normal de dinámica de fluidos de la válvula aórtica se observa en pacientes cuya enfermedad progresa más rápido y que, por tanto, tendrán peor evolución clínica a medio plazo. Estudios prospectivos diseñados al efecto definirán el valor pronóstico definitivo del análisis de la dinámica de fluidos en los pacientes con estenosis aórtica.

5.3. VALIDACIÓN EXPERIMENTAL DE LOS SUPUESTOS HIDRODINÁMICOS

En el presente trabajo validamos los principios matemáticos que gobiernan la relación presión-flujo a través de la válvula aórtica estenótica. Para ello se utilizó un modelo animal de estenosis aórtica crónica valvular, capaz de reproducir mucho mejor las características hemodinámicas de la estenosis aórtica clínica que los modelos previos de estenosis subcoronaria^{454,455} o supra-valvular.^{135,168,323} El análisis de las ecuaciones matemáticas que gobiernan la relación presión-flujo desde un punto de vista instantáneo, y no promediado durante la eyección permitió validar las bases matemáticas de la fórmula de Gorlin.

Como se ha mencionado previamente, numerosos trabajos han estudiado el comportamiento de los índices hemodinámicos durante maniobras de provocación destinadas a modificar el flujo transvalvular. La demostración de mayor estabilidad de la resistencia valvular en algunos de estos estudios llevó a poner en tela de juicio el valor de la fórmula de Gorlin. Desde un punto de vista físico, realmente fueron el concepto de área valvular y el modelo hidráulico de orificio plano estenótico lo que fue cuestionado (véase sección 1.2.7, página 68). Algunos autores sostuvieron que la relación gradiente de presión-flujo era lineal y no cuadrática a través de una válvula aórtica y que la severidad de la estenosis quedaría entonces mejor expresada por la resistencia valvular.^{244,245}

Durante cada latido cardíaco se produce una variación extrema del flujo a través de la válvula aórtica. Por tanto, se consideró que el análisis de los datos instantáneos obtenidos durante cada eyección constituiría un modelo único para caracterizar las bases matemáticas de la relación gradiente-flujo. La necesidad de obtener trazados simultáneos de muy alta fidelidad de presión y flujo transvalvular obliga a instrumentaciones hemodinámicas imposibles de llevar a cabo en la práctica clínica. Por ello, realizamos un sub-análisis de las señales hemodinámicas recogidas en unos experimentos previamente publicados.^{136,318} En él, se evaluó la capacidad de las fórmulas matemáticas que el área

valvular para predecir los valores de gradiente de presión a partir de los datos de flujo. El excelente grado de correlación entre los datos esperados y los medidos supone la validación, por primera vez *in vivo*, de la dinámica de flujos instantánea que tiene lugar a través de la válvula aórtica.

Asimismo, es conocido que durante el final de la eyección se produce una inversión del gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta ascendente, debido a la deceleración del flujo.^{92,94-96} En caso de confirmarse esta inversión del flujo en presencia de estenosis aórtica, el método recomendado para medir el periodo sistólico de eyección a partir del cruce de curvas de presión del ventrículo izquierdo y la aorta sería erróneo. En el presente trabajo se demuestra que así es en un modelo animal de estenosis aórtica, y existe evidencia previa indirecta que demuestra que también debe ser así en la estenosis aórtica clínica.

5.3.1. ¿CÓMO SE DEFINE MEJOR LA RELACIÓN ΔP - Q ?

Estudios clínicos

Puesto que el objetivo es discernir qué expresión matemática gobierna la relación entre la diferencia de presión y el flujo transvalvular, Takeda y cols. decidieron calcular el gradiente medio de presión y el flujo medio transvalvular mediante la infusión de dobutamina a dosis crecientes en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica de un amplio rango de severidad.⁴⁵⁶ Así, dibujaron una variable frente a la otra y evaluaron su asociación mediante regresión entre las medidas repetidas obtenidas de un mismo individuo. En la mayoría de los pacientes pudieron obtener tres o cuatro medidas simultáneas. Mediante esta técnica, los autores describen una relación lineal entre el gradiente de presión y el flujo transvalvular para cada paciente. En sólo cuatro de los 40 pacientes “la asociación curvilínea fue significativa”. Sorprendentemente, los autores observaron que la recta de ajuste lineal tenía un intercepto “frecuentemente distinto de cero”. Por ello, justificaron el cálculo de los dos parámetros de esta recta utilizando estimulación inotrópica, en lugar de utilizar la resistencia valvular que no es otra cosa que su equivalente de intercepto= 0. Desde un punto de vista físico es muy difícil justificar este hallazgo, puesto que necesariamente implica la existencia de un gradiente de presión

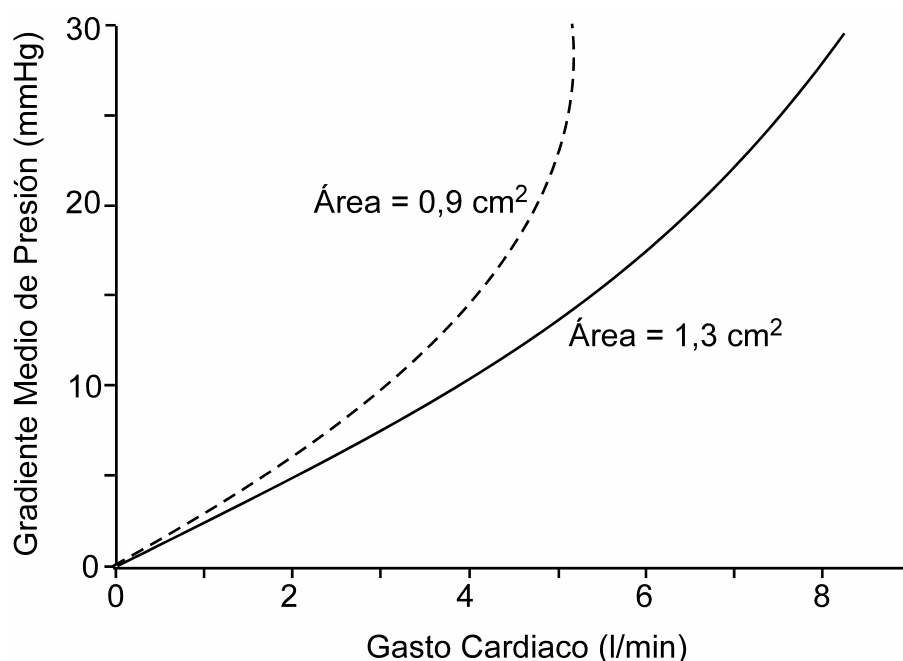


Figura 5.5 Relación entre el gradiente medio de presión transvalvular y el gasto cardíaco para dos tamaños de prótesis mecánicas. Cada curva es el resultado del ajuste de medidas repetidas realizadas sobre un paciente durante la infusión de dobutamina. Modificado de Marcus et al.³⁷⁰

cuando el flujo es cero. Los autores sugirieron que la severidad de la estenosis valvular estaría mejor descrita a partir de la pendiente de ajuste de esa recta, y lo utilizaron después para intentar predecir el pronóstico de sus pacientes.⁴⁵⁷

La posibilidad de ajustar los valores promediados de gradiente y flujo a una recta en distintas situaciones hemodinámicas no invalida en absoluto la relación cuadrática que define el área valvular. En un protocolo similar de medidas repetidas de flujo y gradiente de presión transvalvular, Marcus y cols. también dibujaron este tipo de gráficas para el caso de prótesis mecánicas (véase Figura 5.5).³⁷⁰ Obsérvese que: 1) por definición, la ordenada en el origen de las curvas es cero; y 2) hasta un gasto cardíaco de aproximadamente 5 l/min, la morfología de la curva es prácticamente recta para los dos tamaños de prótesis; y 3) para el tamaño de prótesis mayor la curva es casi indistinguible a una recta en términos estadísticos en todo el rango de flujos, a menos que se disponga de una gran cantidad de puntos.

La ventaja del análisis instantáneo durante la eyección

El disponer de valores instantáneos durante la eyección proporciona precisamente esa gran cantidad de puntos necesaria para analizar la relación en detalle. Sin embargo, exige modelizar matemáticamente las características específicas de un flujo pulsátil a través de la válvula. El nuestro es el primer estudio en la literatura que pretende este objetivo *in vivo*.

Para ello, utilizamos las ecuaciones desarrolladas a partir de modelos teóricos e *in vitro* que no son más que elaboraciones a partir de la ecuación de Bernouilli y la ecuación de continuidad.^{271,272} Estas ecuaciones sólo habían sido estudiadas *in vitro*⁴⁵⁸ o *in vivo* en un modelo animal de estenosis aórtica supravulvar que en nada reproduce las características hidrodinámicas de la estenosis aórtica valvular.³²³ Creemos que la excelente validación observada en nuestro estudio a partir de un modelo muy similar al de estenosis aórtica confirma la relación que se muestra en la Figura 5.5.

Consecuencias para entender la fisiopatología de la estenosis aórtica

En términos físicos, el área valvular aórtica efectiva representa el área de sección que ocupa el flujo a la salida de un orificio restrictivo de morfología plana. Cómo se desarrolló en la sección 1.2.2, (página 41), en un sistema de flujo pulsátil a través de un orificio plano, las leyes físicas que gobiernan la relación entre la diferencia de presión y el flujo a su través están establecidas por las ecuaciones diferenciales del momento de Navier-Stokes. Para el caso de un chorro unidireccional, estas ecuaciones se simplifican a la ecuación de Bernouilli para sistemas pulsátiles. A su vez, estas expresiones pueden operarse hasta adoptar la forma de la expresión 3.12. Por primera vez, nuestro estudio valida estas expresiones en un modelo muy similar al de la estenosis aórtica crónica. El acuerdo observado entre los valores de gradiente de presión medidos y los esperados confirman que $\Delta P = f(dQ/dt, Q^2)$ y por tanto valida *in vivo* el supuesto de orificio estenótico plano. Puesto que:

$$\int_0^T dQ/dt = 0, \quad 5.6$$

entonces, $\overline{\Delta P} = f(Q^2)$. Esta observación invalida: 1) el concepto de resistencia basado en

el supuesto de flujo laminar a lo largo de un tubo que predice $\overline{\Delta P} = f(Q)$; 2) la corrección de Cannon³⁴⁸ de la fórmula de Gorlin que predice idéntica relación (ver sección 1.2.4); y 3) el modelo de coeficientes geométricos y anatómicos propuesto por Laskey²⁴² que define que $\Delta P = f(AQ + BQ^2)$. Puesto que estas tres expresiones predicen un único valor de diferencia de presión para cada valor de flujo, no pueden nunca ajustarse a una configuración de “asa abierta” como la que observamos en el presente estudio (véase Figura 4.10, página 135). El área valvular efectiva es el único índice que define una relación exponencial y por tanto, es el mejor índice de estenosis aórtica sobre la base de la dinámica de fluidos. Sea cual fuere la técnica utilizada para obtener las medidas de flujo y presión, bien sea el cateterismo, la ecocardiografía o la resonancia magnética, la severidad de la estenosis valvular debe ser analizada utilizando el supuesto de flujo turbulento a través de un orificio plano y las bases matemáticas del área valvular. A pesar de haber pasado más de 50 años desde el trabajo original y de haberse prácticamente abandonado el cateterismo cardiaco para evaluar la severidad de la estenosis aórtica, las bases matemáticas que definieron Gorlin en su método siguen plenamente vigentes.^{459,460}

Sobre esta base, se puede afirmar que una formulación matemática errónea de la relación gradiente-flujo explica la gran dependencia del flujo que se ha demostrado para la resistencia valvular cuando se han utilizado símiles rígidos¹⁷² o prótesis valvulares mecánicas³⁶¹ (véase sección 5.1.4, página 166). La dependencia del flujo del área valvular debe ser interpretada como consecuencia de un número de factores que incluyen artefactos en los supuestos de los métodos de cálculo, variaciones en la dinámica de flujos instantánea de apertura y cierre de la válvula, así como cambios en el tamaño real del orificio en sí, pero nunca como un error en la formulación matemática del concepto de área.

5.3.2. INVERSIÓN DEL GRADIENTE DE PRESIÓN DURANTE LA EYECCIÓN

Además de validar las bases físicas de la relación presión-flujo a través de una estenosis aórtica, el trabajo experimental también demostró una inversión del gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta durante las fases finales de la eyección. Sin embargo, clásicamente se acepta que la eyección ventricular izquierda termina en el

momento del segundo cruce de presión entre el trazado de presión del VI y la aorta.³²² El presente trabajo experimental demuestra que este periodo de eyección determinado a partir del cruce de las ondas de presión es erróneo, a pesar de ser utilizado rutinariamente para medir el gradiente medio de presión, el periodo sistólico de eyección y el área valvular en la práctica clínica.

Mecanismos implicados

Trabajos teóricos, experimentales y clínicos han demostrado que, en ausencia de una estenosis en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, el gradiente de presión alcanza un pico positivo durante las fases iniciales de la eyección, desciende gradualmente hasta abolirse y después permanece invertido durante el resto de la sístole.^{95,96} El presente trabajo demuestra que los mismos mecanismos tienen lugar en la estenosis aórtica. Cuando existe una obstrucción valvular, la aceleración local no se consideraba debido al predominio de las fuerzas de aceleración convectiva relacionadas con la disminución progresiva del calibre en el tracto. Sin embargo, el presente trabajo demuestra que, aunque en menor grado que en presencia de una válvula aórtica normal, la componente local del gradiente se invierte después de que el flujo alcanza el máximo y posteriormente se iguala a los componentes convectivos y friccional del gradiente. En ese instante, el gradiente entre el ventrículo izquierdo y la aorta se hace negativo, si bien la eyección continúa hasta que el flujo decelera por completo. Por tanto, es la relación entre las fuerzas inerciales y convectivas, descrito por el número de Strouhal, el que determina el momento de la inversión del gradiente. En ausencia de una obstrucción, las fuerzas convectivas e inerciales son casi idénticas, el número de Strouhal es próximo a 0,5 – 1 y el tiempo de inversión del gradiente tiene lugar precozmente durante la eyección.³²³ A medida que el orificio se hace estenótico, las fuerzas convectivas van predominando, el número de Strouhal disminuye y, como resultado, el tiempo a la inversión del gradiente se retrasa.

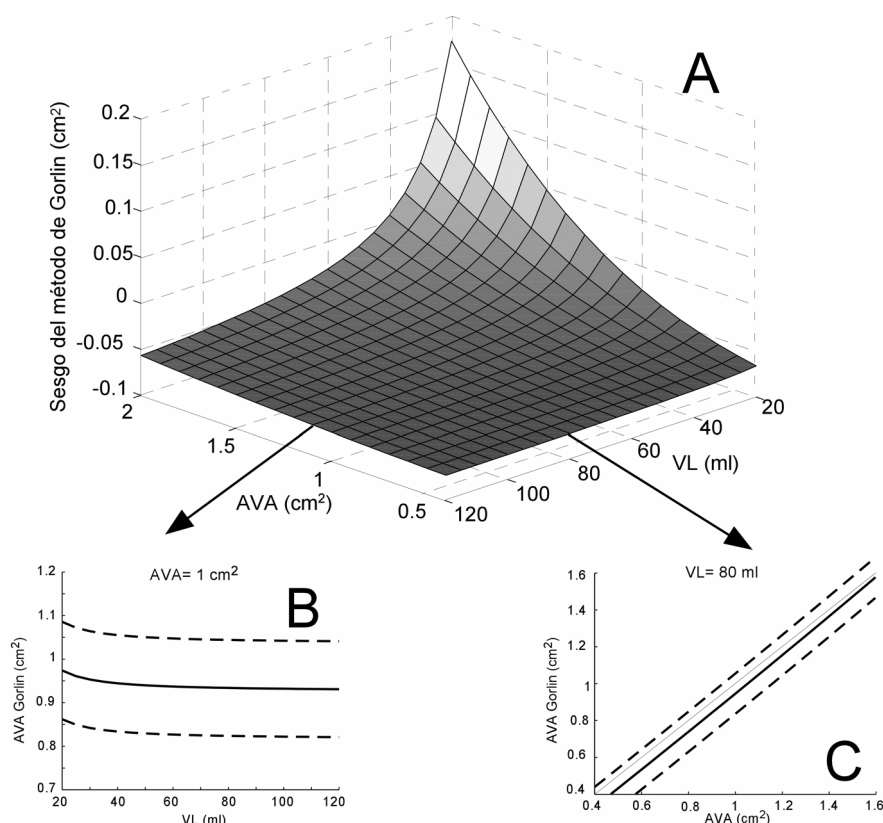


Figura 5.6 Error en el método de Gorlin debido a la inversión del gradiente de presión. El error se representa en función del área valvular y el volumen latido. La función del error se obtiene a partir de las ecuaciones de regresión de la Figura 4.12.A y la Figura 4.12.B, y por la definición del número de Strouhal (ecuación 3.16). Las ecuaciones se han resuelto para el valor de Q máximo/ Q medio= 1,45 (mediana de la distribución). **A:** distribución bivalente del sesgo del método de Gorlin. Se observa un sesgo plano en valores de $AVA < 1 \text{ cm}^2$ y VL (volumen latido) $> 60 \text{ ml}$. Sin embargo, el error asciende exponencialmente para áreas mayores y flujos menores. **B:** Área según el método de Gorlin (*línea continua*) e intervalo de confianza del 95% para las predicciones individuales (*líneas de puntos*) para un área real de 1 cm^2 . El intervalo de confianza permanece relativamente constante en todo el rango de VL , mientras que un pequeño sesgo negativo decrece a bajos flujos. **C:** Área según el método de Gorlin representada como una función del área ajustada por puntos individuales (*línea gruesa*), e intervalo de confianza al 95% (*línea de puntos*) para un $VL = 80 \text{ ml}$ (valor medio normal en humanos). Se observa un sesgo muy pequeño de infraestimación, pero el intervalo de confianza está próximo a $0,1 \text{ cm}^2$ en todo el rango de áreas. La *línea fina* representa la línea de identidad.

Impacto sobre la utilización clínica del método de Gorlin

La demostración de un tiempo normalizado a la inversión del gradiente inferior a uno revela una importante fuente de error cuando la severidad de una estenosis aórtica se

evalúa de forma invasiva. En primer lugar, el gradiente medio de presión transvalvular será sistemáticamente sobreestimado, puesto que el gradiente invertido no se considera. En segundo lugar, puesto que el flujo medio transvalvular se calcula en la clínica dividiendo el volumen latido entre el periodo sistólico de eyección, un periodo sistólico de eyección erróneamente medido ocasionará una sobreestimación del flujo medio transvalvular. Si bien en la fórmula de Gorlin un error contrarresta parcialmente al otro, una compensación no uniforme induce un sesgo no lineal en dicha fórmula.

La Figura 5.6 ilustra los efectos combinados del volumen latido y el área valvular sobre el método de Gorlin. Como puede verse, un paciente con un área real de 1 cm^2 y un volumen latido de 80 ml podría tener un área tan pequeña como $0,8 \text{ cm}^2$ o tan grande como $1,1 \text{ cm}^2$ (límites al 95% del acuerdo). Si bien las limitaciones del método de Gorlin son bien conocidas, principalmente debido a la dependencia del flujo de sus constantes (véase sección 1.2.4), la nueva fuente de error demostrada por el presente trabajo se suma a las ya conocidas. El error debido a la inversión del gradiente de presión antes del final de la eyección puede ocurrir tanto en rango de flujos normales como disminuidos y varía entre el 10 y el 15%.

Hace más de 15 años que se conoce que en sujetos con estenosis aórtica puede no existir correspondencia entre el cruce de presiones y el cierre de la válvula aórtica. Trabajos de correlación entre medidas hemodinámicas y el fonocardiograma demostraron que puede transcurrir un periodo de tiempo relativamente largo entre el cruce de presiones y el segundo ruido cardíaco.⁴⁶¹⁻⁴⁶⁵ Este periodo fue denominado “hangout”.⁴⁶⁶ Sin embargo, jamás se le había dado importancia a esta limitación para el método de Gorlin.

También es conocido desde hace muchos años que la incisura dícrota de la onda de presión aórtica tiene su correspondencia temporal con el segundo tono del fonocardiograma, con el final de la eyección y con el cierre de la válvula aórtica. De hecho, la incisura dícrota se ha utilizado para medir el periodo sistólico de eyección en pacientes con estenosis aórtica.⁴⁶⁷ Así, la utilización de esta referencia temporal como identificador del final de la eyección permite solventar la fuente de error inherente a utilizar el cruce de presiones como marcador del final de la eyección. Trabajos iniciales de nuestro grupo son, en éste sentido, alentadores.⁴⁶⁸

Cuando se utiliza la ecocardiografía Doppler y la ecuación de continuidad para

obtener el área valvular, las velocidades del flujo a nivel de la *vena contracta* de la aorta y el tracto de salida del ventrículo izquierdo se obtienen a lo largo de todo el periodo de eyección,^{185,469} sin estar sujetos a este error. Por tanto, las inexactitudes en las medidas del periodo de eyección pueden explicar que la mayor discrepancia entre los valores de la fórmula de Gorlin y la ecuación de continuidad se obtienen para valores superiores a 1 cm²,¹⁸⁴ y a flujos disminuidos.¹⁸³ Por las mismas razones, cabría esperar que el gradiente medio de presión obtenido por eco-Doppler fuese menor al obtenido mediante cateterismo cardiaco en este rango de áreas valvulares. Sin embargo, la mayor parte de los estudios comparativos han demostrado una sobreestimación de los valores del Doppler,^{137,141} debido, probablemente, al fenómeno de recuperación de presión (véase sección 1.2.3, página 48). En este contexto es importante destacar que es la presión a nivel de la *vena contracta*, y no la “presión recuperada” en la aorta, la que tiene que utilizarse para calcular el área valvular a partir de los datos hemodinámicos.²⁷⁰ Desde la base de la dinámica de fluidos, debe realizarse una corrección numérica de la recuperación de presión para estimar el área utilizando los gradientes de presión medidos en la aorta distal. Sorprendentemente, algunos autores confunden estos conceptos.³

Un nuevo método para calcular el área valvular

Nuestro trabajo utiliza registros simultáneos de diferencia de presión y flujo transvalvular que cuales adoptan una forma de “asa cerrada” cuando se representan uno en función del otro (véase Figura 4.10). Es posible que ningún índice aislado pueda incorporar toda la información potencialmente relevante presente en este tipo de diagramas. Por ello, algunos autores han intentado aprovechar datos instantáneos simultáneos de presión y flujo para desarrollar parámetros de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo más sensibles que los índices convencionales.⁴⁷⁰

Desde una perspectiva intermedia, nuestro estudio propone un método nuevo para calcular el área valvular a partir de datos hemodinámicos instantáneos. En comparación con las fórmulas convencionales, las cuales calculan los índices hemodinámicos a partir de medidas promediadas durante la eyección, el ajuste no lineal de datos pareados multiplica el número de grados de libertad en los cálculos matemáticos. La aplicabilidad del método queda demostrada al ser posible medir el área en un 96% de los trazados procedentes de animales con estenosis aórtica. No es de extrañar una baja aplicabilidad en los animales

control, puesto que las ecuaciones utilizadas sólo son válidas en presencia de altas pérdidas friccionales relacionadas con una estenosis valvular. Además de solventar el error relacionado con el cálculo del periodo sistólico de eyección, el método de ajuste instantáneo permite solventar otro error de la fórmula de Gorlin. Conforme a la ecuación 3.15 el área valvular se relaciona con $\overline{Q^2}$. Sin embargo, en la fórmula de Gorlin, esto se simplifica a \overline{Q}^2 , lo cual es obviamente más fácil de obtener en la clínica. Se ha sugerido que esta simplificación podría quedar parcialmente compensada por la constante de la fórmula de Gorlin.^{168,271} Sin embargo, en el presente estudio hemos observado un coeficiente de variación entre $\overline{Q^2}$ y \overline{Q}^2 del 6%, pero que llegó a alcanzar un 50%. Por tanto, la necesidad de utilizar valores promediados de flujo es otra limitación de la fórmula de Gorlin.

5.4. EFICACIA CLÍNICA DE LOS ÍNDICES DE ESTENOSIS AÓRTICA

En la sección 1.3 (página 81) se discutió la necesidad de evaluar las técnicas diagnósticas utilizando un marco jerárquico que más allá de los aspectos técnicos. Para establecer el papel definitivo de una técnica o índice en la práctica clínica debe conocerse su eficacia en términos más amplios. La implantación definitiva de una técnica exige la identificación de distintos grados de severidad del enfermedad, buena correlación con el bienestar de los pacientes, y, lo que es más importante, gran capacidad para predecir el devenir de los sujetos con la enfermedad. Sólo entonces la utilización de la nueva técnica o índice propuesto supondrá un beneficio real para la sociedad (véase sección 1.3, página 81). En secciones previas de la discusión se han tratado las implicaciones clínicas de varios aspectos teóricos y técnicos de los índices de severidad de estenosis aórtica. A continuación se discuten los resultados del análisis de eficacia clínica expuestos en la sección 4.7 (página 139).

El análisis de la eficacia clínica de los índices de severidad resulta especialmente relevante para el caso de la estenosis aórtica. Sin embargo, no existe una técnica de referencia con la cual comparar la exactitud de los índices de severidad de estenosis aórtica. Ninguno de los índices desarrollados hasta la fecha, es capaz de compilar, por sí mismo, el impacto hemodinámico real que ocasiona la obstrucción a la eyección sobre el ventrículo izquierdo y sobre el sistema cardiovascular del sujeto que la padece. Esta limitación es independiente del método utilizado para su cálculo. En este contexto, el análisis de la eficacia clínica cobra especial importancia (véase sección 1.4, página 84). Ante la ausencia de un “patrón oro” con el que validar los criterios hemodinámicos, la predicción del pronóstico de la enfermedad ha de utilizarse como el estándar para definir cuál es el índice de severidad más útil para guiar la toma de decisiones clínicas.^{164,290}

Sin embargo, para la mayor parte de las decisiones de indicación quirúrgica, basta con contestar a dos preguntas generalmente sencillas: ¿está el paciente sintomático o no?, y ¿es la estenosis aórtica severa o no?. En caso de contestarse afirmativamente a los dos interrogantes, el paciente debería ser sometido a reemplazo valvular quirúrgico si no existe

algún otro proceso intercurrente. ¿Por qué entonces hacen falta cálculos matemáticos e índices sofisticados para guiar la conducta terapéutica de los pacientes con estenosis aórtica? Como se tratará en el presente capítulo, conocer el estado sintomático real del paciente y su grado de severidad es en ocasiones complejo. Además, la estrategia de esperar a la aparición de los síntomas, si bien es la recomendada por todas las guías de actuación, dista mucho de ser perfecta. El disponer de índices que reflejen de forma más fiable la severidad de la enfermedad puede ofrecer una información muy valiosa para guiar el tratamiento de estos pacientes, lo que se intentará demostrar a continuación.

5.4.1. RESULTADOS DE REPRODUCIBILIDAD

En el presente estudio encontramos una reproducibilidad de aproximadamente $0,1 \pm 0,1 \text{ cm}^2$ en el cálculo del área valvular, de $8 \pm 4 \text{ mmHg}$ en el cálculo del gradiente medio y de un $3 \pm 4 \%$ en el cálculo del índice de pérdida de trabajo del ventrículo izquierdo. En términos relativos, este último índice fue el que mejor reproducibilidad obtuvo: $10 \pm 5\%$, *versus* $18 \pm 16\%$ para el área valvular y $14 \pm 7\%$ para el gradiente medio (véase Tabla 4.1, página 123). Estos valores están muy próximos a los obtenidos en una serie similar por Otto y cols.: $0,1 \pm 0,1 \text{ cm}^2$ y $5 \pm 5 \text{ mmHg}$.²¹¹ Ahora bien, nuestros valores permiten comparar el error en la medida de los distintos índices, aunque infraestiman la variabilidad clínica real inter e intraobservador en el cálculo de la severidad de la estenosis aórtica. Puesto que las medidas repetidas fueron realizadas sobre una misma base de datos de espectrogramas digitalizados, no se considera la variabilidad relacionada con la adquisición de las imágenes.

En un trabajo diseñado específicamente para ello, Geibel y cols. analizaron prospectivamente la reproducibilidad de la realización de exámenes repetidos en dos instituciones diferentes a 21 pacientes con plazo máximo de dos días entre un estudio y otro.⁴⁷¹ Los valores de reproducibilidad inter e intraobservador fueron similares los nuestros: $0,1 \pm 0,1 \text{ cm}^2$ y $4 \pm 4 \text{ mmHg}$ para el área valvular y el gradiente medio de presión, respectivamente. Pero, ¿cómo deben interpretarse estos valores? Los límites del acuerdo implican que si un centro mide un área valvular de $0,8 \text{ cm}^2$, un examen repetido por otro examinador podrá obtener, valores entre $0,5$ y $1,1 \text{ cm}^2$ (intervalo de confianza del 95% del acuerdo). La razón por la cual la variabilidad de la estimación del área valvular es

mayor que de los índices no corregidos para el flujo radica en que la mayor parte de la variabilidad del área valvular se produce en la medida del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo.⁴⁷¹

5.4.2. CORRELACIÓN CON EL ESTADO SINTOMÁTICO

La importancia de conocer el estado sintomático

El debut de la disnea, angina de pecho o síncope identifica un hito crítico en la historia natural de la estenosis aórtica.^{32,472} Una vez que han aparecido los síntomas, la supervivencia se acorta y el paciente se beneficia del tratamiento quirúrgico.⁴⁷³ Puesto que el riesgo de muerte súbita del paciente asintomático no compensa las complicaciones relacionadas con el reemplazo valvular, se acepta que la cirugía debe evitarse hasta que el paciente se vuelva sintomático.¹¹⁹ A pesar de que estas recomendaciones han quedado bien establecidas, hoy se reconoce⁴⁷⁴ que se basan en estudios retrospectivos que definieron la evolución espontánea de enfermedad básicamente reumática y congénita.^{32,472,475-477} Como se señaló en la introducción, el espectro clínico de la estenosis aórtica ha cambiado hoy en día. La enfermedad calcificada-degenerativa se ha convertido en la etiología más frecuente, y los pacientes, generalmente mayores, asocian con más frecuencia enfermedad coronaria.^{71,86,478,479} Sirva de ejemplo que la edad media en el momento del fallecimiento de los pacientes con estenosis aórtica que formaron parte de los estudios anatómo-patológicos⁴⁸⁰⁻⁴⁸³ referenciados por Ross y Braunwald en su monografía clásica, fue de 63 años (véase Figura 5.7).³² Los cambios epidemiológicos acaecidos desde la década de los 60 son frecuentemente responsables de gran incertidumbre en elegir el momento oportuno de la cirugía en un determinado paciente, puesto que la validez externa de los estudios originales es hoy en día cuestionable.

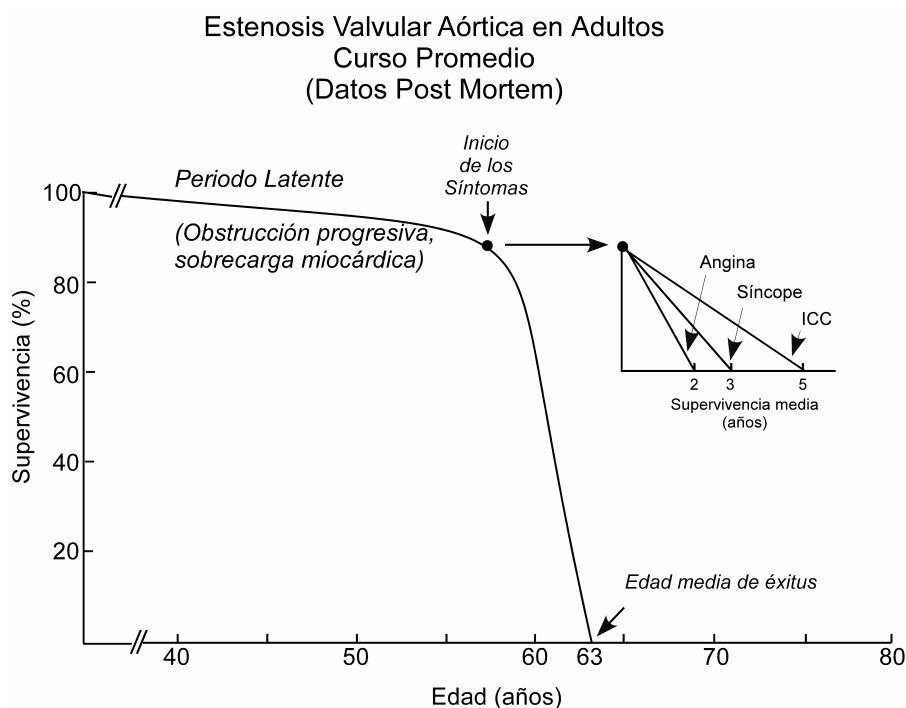


Figura 5.7 Estudio clásico de historia natural de la estenosis aórtica de Ross y Braunwald.³²

Sin embargo, numerosos estudios posteriores han demostrado que la aseveración clásica de que el pronóstico de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica es excelente sigue teniendo vigencia. Tres décadas más tarde, se sigue recomendando tratamiento conservador a los pacientes asintomáticos. Turina y cols., en una serie retrospectiva de 73 pacientes sometidos a un cateterismo cardiaco, encontraron excelente supervivencia en los pacientes asintomáticos.⁴⁷⁶ Nelly y cols. analizaron la evolución de una cohorte de 51 pacientes asintomáticos con un gradiente transvalvular superior a 50 mmHg. Si bien dos pacientes fallecieron, ambos desarrollaron síntomas al menos tres meses antes del óbito.⁴⁸⁴ También Pellika y cols. demostraron que los pacientes que fallecieron en el seguimiento de una cohorte de 113 pacientes asintomáticos habían presentado síntomas atribuibles a la enfermedad en los meses previos.³¹³ Otro estudio retrospectivo de la Clínica Mayo, sobre una base de 66 pacientes con enfermedad moderada, demostró que la presencia de síntomas predice un mal pronóstico.⁴⁸⁵ Pierre y cols. observaron recientemente también excelente pronóstico en pacientes asintomáticos mayores de 75 años.⁴⁸⁶ A pesar de sus limitaciones, el consenso de todos estos estudios es que la cirugía debe realizarse rápido, en cuanto el paciente presente los primeros síntomas atribuibles a la enfermedad.^{119,487}

Sin embargo, definir la presencia o ausencia de síntomas atribuibles a la enfermedad puede no ser tarea fácil, en especial en los pacientes mayores. En primer lugar, aunque una ergometría puede ser útil para definir el grado funcional de un paciente,⁴⁸⁸⁻⁴⁹³ esta técnica es frecuentemente inaplicable en pacientes ancianos. En segundo lugar, el considerar si la disnea de grandes esfuerzos es un síntoma principal de estenosis aórtica a la hora de recomendar cirugía, es todavía objeto de controversia.³¹³ En tercer lugar, es conocido que la estenosis aórtica degenerativa está estrechamente relacionada a afectación cardiovascular a más niveles,⁴⁹⁴ e, incluso cuando los síntomas estén claros, puede ser imposible discernir si están relacionados con la enfermedad o se deben a cardiopatía asociada de otro origen, por ejemplo isquémica o hipertensiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es de muy alta prevalencia en los pacientes mayores y puede ser la responsable de la disnea del paciente, en lugar de la estenosis aórtica.

Estos factores tornan especialmente útil disponer de la mayor información clínica y pronóstica posible a partir de índices que pueden calcularse repetidamente de forma incruenta, sencilla y reproducible. El nuestro es el primer estudio que analiza de forma prospectiva la eficacia clínica de los distintos índices hemodinámicos de severidad. Mediante un diseño distinto al de los estudios clásicos de historia natural, este estudio se basa en un análisis comparativo del valor pronóstico real de los índices derivados de la ecocardiografía-Doppler. Partiendo de una población no seleccionada, se demuestra que los índices no corregidos para el flujo transvalvular son los que mejor predicen el grado sintomático. De entre estos, el índice de pérdida de trabajo ventricular mostró un excelente valor predictivo negativo y podría tener aplicabilidad clínica relevante en determinados pacientes en los que es necesario clarificar el estado sintomático.

Estado sintomático y severidad hemodinámica

El hallazgo de que los índices corregidos para el flujo transvalvular apenas se asocian al estado sintomático puede parecer sorprendente. A pesar de que los trabajos de eficacia técnica y experimental demuestran que este es el índice que mejor refleja la severidad de la valvulopatía, la ausencia de correlación entre la presencia o ausencia de síntomas y el área valvular es un hecho bien conocido. Kelly y cols., en la serie previamente referida de 90 pacientes (39 sintomáticos; 41 asintomáticos) no encontraron asociación alguna entre el área valvular y la presencia o ausencia de síntomas.⁴⁸⁴ Tampoco

Selzer y cols. al analizar los datos clínicos y hemodinámicos de una población de más de 300 pacientes con estenosis aórtica confirmada mediante cateterismo cardiaco encontraron diferencias en el área valvular entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos.⁸³ Pacientes con área valvular incluso inferior a $0,5 \text{ cm}^2$ podían permanecer libres de síntomas durante bastantes años. Archer y cols. tampoco encontraron diferencias en el área valvular entre 15 pacientes sintomáticos y 25 asintomáticos con estenosis aórtica.⁴⁹⁵ Esta pobre asociación observada entre la severidad de la estenosis aórtica y el estado sintomático habla a favor de complementar los parámetros clínicos y hemodinámicos en la toma de decisiones quirúrgicas.

En el presente trabajo, encontramos una asociación estadística y clínicamente relevante entre los índices no corregidos para el flujo y el estado sintomático. Este hallazgo concuerda con la observación de Archer y cols. de diferencias en las cifras de gradiente medio transvalvular entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos ($53 \pm 4 \text{ mmHg}$, *versus* $37 \pm 2 \text{ mmHg}$, $p < 0,01$, respectivamente).

Específicamente, el índice de pérdida de trabajo ventricular mostró buena capacidad de discriminación entre los pacientes sintomáticos y los asintomáticos de nuestra serie. Así, el valor predictivo positivo de un índice de pérdida de trabajo ventricular $> 23\%$ fue de 0,87, si bien el valor predictivo negativo fue menor. La alta especificidad de este punto de corte sugiere que este índice puede ayudar para a definir como sintomáticos pacientes difíciles de estratificar por la simple anamnesis.

5.4.3. ÍNDICES DE SEVERIDAD Y PRONÓSTICO

En el presente estudio evaluamos la capacidad de predicción de los eventos cardiacos utilizando una estrategia de predicción un tanto singular. Por tratarse, en su gran mayoría, de pacientes en los que la decisión de reemplazo valvular ya había sido tomada antes de su inclusión en el estudio, consideramos que los pacientes que sufrieron eventos de recambio valvular o muerte cardiaca en los 3 meses siguientes a su entrada en el estudio no debían someterse al mismo análisis de supervivencia a largo plazo que el resto de los pacientes. Por el contrario, definimos esta población con eventos precoces como portadora de una estenosis aórtica crítica, entendiendo como tal aquella capaz de inducir síntomas que lleven al recambio valvular o a la muerte cardiaca en los tres meses siguientes.

Indudablemente se trata de una definición arbitraria, pero permite definir un patrón de referencia de pacientes que, sin duda, padecen una estenosis aórtica de especial relevancia. Los demás pacientes fueron analizados mediante análisis clásico de supervivencia, utilizando una definición *a priori* de evento la combinación de cirugía de reemplazo valvular o muerte de causa cardíaca. Obviamente, tal objetivo de predicción es también arbitrario y puede argumentarse que la cirugía y la muerte son difícilmente comparables desde el punto de vista del paciente. Sin embargo, ésta es una limitación inherente a todos los estudios sobre valvulopatías en los que el tratamiento quirúrgico es imposible de retrasar por motivos éticos.^{313,314,485,496,497}

Variabilidad en la progresión de la enfermedad

Múltiples estudios han analizado la tasa de progresión de la estenosis aórtica. La principal conclusión que se deduce de ellos es la enorme heterogeneidad interindividual que se observa entre los pacientes.^{211,314,358,405,457,475,478,497-512} Todas las series incluyen un espectro de pacientes que alcanza desde unos en los que la enfermedad permanece casi estable a lo largo de unos años, hasta otros en los que el área valvular se reduce en más de 0,4 cm² por año. A pesar de haberse intentado identificar marcadores clínicos que permitan predecir la evolución de un paciente, todavía no se han aclarado consistente y reproduciblemente cuáles son los determinantes clínicos de la velocidad de progresión de la estenosis aórtica.

En este contexto la capacidad de predecir la evolución clínica de los pacientes asintomáticos se torna especialmente útil. A diferencia de los estudios de progresión, nuestro trabajo tiene por objetivo simplemente predecir la incidencia de eventos en el seguimiento, y no la tasa de progresión del gradiente de presión o de reducción del área. Aquellos pacientes que, aún estando asintomáticos, tengan una muy alta probabilidad de requerir reemplazo valvular en el seguimiento, podrían beneficiarse de conocer este riesgo en múltiples situaciones clínicas. Incluso, la cirugía de reemplazo valvular antes de que el paciente desarrolle síntomas podría contemplarse en presencia de comorbilidad avanzada, disfunción ventricular, necesidad de cirugía mayor no cardíaca, etcétera (véase sección 5.6.1, página 216).

Dificultad en predecir el grado de severidad

Al igual que sucede con la definición del estado sintomático, en ocasiones tampoco es fácil elucidar el grado de severidad real de la estenosis valvular. El problema específico de los pacientes que tienen área pequeña, mala función ventricular izquierda y bajos gradientes transvalvulares ya se ha tratado en profundidad en la sección 5.1.5 (página 170). Pero además, los pacientes con estenosis aórtica degenerativa calcificada con frecuencia presentan síntomas atribuibles a la enfermedad pero sus valores de área caen en la zona gris de 0,8 a 1,2 cm², y su velocidad máxima del chorro se encuentra entre 3 y 4 m·s⁻¹. Realmente, la mejor estrategia de manejo en estas situaciones no está clara,^{485,513} y los resultados del presente estudio podrían ser útiles en estas situaciones.

Índices de severidad como marcadores pronósticos

Dada la alta colinealidad de los diversos índices hemodinámicos de severidad de estenosis aórtica entre sí, ningún estudio longitudinal realizado hasta la fecha ha sido diseñado con el propósito de discernir la potencial ventaja de un índice determinado. Desafortunadamente, sólo se dispone de información indirecta de los estudios prospectivos de historia natural realizados sobre subgrupos específicos de pacientes asintomáticos,^{314,405,497} o con enfermedad “moderada”.⁴⁸⁵

Salvo el estado sintomático y la fracción de eyección, ninguna otra covariable se asoció al pronóstico en nuestro estudio además de los índices de severidad hemodinámica. Específicamente, no se encontró valor predictivo a la edad, la comorbilidad ni la función diastólica del ventrículo izquierdo. Probablemente la ausencia de asociación entre la función diastólica y el pronóstico traduzca la dificultad de caracterizar la fisiología de la diástole mediante los patrones de flujo transmitral en los pacientes con estenosis aórtica.⁵¹⁴⁻⁵¹⁶

Al igual que ocurre con el estado sintomático, ningún estudio prospectivo ha demostrado valor pronóstico independiente del área valvular específico para predecir eventos relacionados con la estenosis aórtica. Los índices no corregidos para el flujo son mucho mejores para predecir la necesidad de cirugía o muerte cardiaca en grupos de pacientes asintomáticos. Pellikka y cols. identificaron la velocidad máxima transaórtica y la fracción de eyección como los predictores independientes de muerte cardiaca o

reemplazo valvular en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica.³¹³ Otto y cols. demostraron que una velocidad máxima transaórtica superior a 4 m/s era un extraordinario predictor de eventos.³¹⁴ En un estudio similar, en pacientes con mayor grado de severidad a la inclusión Rosenheck y cols. demostraron que la evolución de la enfermedad está fuertemente condicionada por el grado de calcificación valvular y la tasa de aumento la velocidad transaórtica en el seguimiento.⁴⁹⁷ También Takeda y cols. encontraron que la velocidad máxima transvalvular predecía el desarrollo de síntomas mejor que el área valvular.⁴⁵⁷

En el presente estudio el índice de pérdida de trabajo ventricular fue la medida de severidad que mejor se correlacionó con los eventos de estenosis aórtica en el seguimiento, tanto a corto como a largo plazo (véanse Figura 4.20 a Figura 4.25). La capacidad predictiva de este índice fue incluso superior al estado sintomático, a pesar de que los médicos que decidieron la estrategia terapéutica de los pacientes desconocían su valor. Un índice de pérdida de trabajo ventricular mayor a 25 – 26% se asoció a alta probabilidad de eventos cardiovasculares, a pesar de que los pacientes estuviesen asintomáticos. La capacidad de identificar estenosis aórtica crítica a partir del índice de pérdida de trabajo ventricular fue superior a la del estado sintomático, como muestra su posición superior en los árboles de clasificación y regresión. Hasta la fecha, ningún estudio había evaluado el valor clínico del índice de pérdida de trabajo ventricular en estudios longitudinales.

Múltiples factores pueden estar relacionados con la superioridad del índice de pérdida de trabajo ventricular. En primer lugar, no incorpora una estimación del flujo transvalvular, por lo que su error de medida es menor. La mayor reproducibilidad de este índice confirma este punto. Verse afectados no sólo por el grado de estenosis valvular sino también por la función ventricular izquierda, es otra explicación por la cual los índices de estenosis aórtica no corregidos para el flujo incorporan mayor información clínica. Además, el gradiente de presión transvalvular y la presión arterial sistólica han demostrado ser excelente marcadores pronósticos independientes en una cohorte de pacientes con estenosis aórtica severa que no fueron operados.⁵¹⁷ El índice de pérdida de trabajo ventricular incorpora matemáticamente estas dos variables, y, por tanto, suma su valor estadístico.

La disminución de la presión arterial sistólica es uno de los signos exploratorios clásicos de la estenosis valvular aórtica, conocido hace más de un lustro.³¹ Al incorporarse

este dato en el índice de pérdida de trabajo ventricular, se añade un signo de repercusión sistémica de la enfermedad valvular a un índice no corregido para el flujo como es el gradiente medio de presión. No obstante, los cambios en la complianza del árbol arterial de los ancianos pueden abolir la hipotensión arterial sistólica y los demás signos clínicos característicos de la estenosis aórtica del paciente joven.^{75,77,84,518} Sin embargo, la población estudiada en el presente trabajo fue eminentemente anciana, lo que sugiere que la eficacia clínica de este índice no está invalidada en los pacientes mayores.

El hallazgo de mayor capacidad predictiva pronóstica del índice de pérdida de trabajo en la población con disfunción ventricular izquierda también resulta novedoso. Obsérvese que todos los pacientes con FE < 0,45 y un índice de pérdida de trabajo $\geq 25\%$ tuvieron eventos cardíacos antes de un año. Estos fueron muertes de causa cardíaca en la mitad de los pacientes (véase Figura 4.25).

Esta observación pone de manifiesto varias características de la población estudiada que merecen ser discutidas. En primer lugar, hubo una gran cantidad de pacientes que en el seguimiento no fueron sometidos a cirugía. Obsérvese que de los 217 pacientes del Grupo V que estaban sintomáticos en el momento de inclusión, sólo fueron operados en los siguientes tres meses 81 de ellos (37%; véase Figura 4.16, página 140). Esto está en relación con la avanzada edad de la población (media 71 años), y, aunque probablemente insuficiente según las recomendaciones de las guías de actuación clínica,¹¹⁹ es una tasa de cirugía superior a la de otras series geriátricas.⁷⁶ Es conocido que los pacientes sintomáticos con estenosis aórtica severa tienen muy mal pronóstico en ausencia de tratamiento quirúrgico.^{478,503,519-521} Además, la edad avanzada, *per se* no es un factor de riesgo de mortalidad postoperatoria, y los pacientes mayores son los que más se benefician del recambio valvular en términos de mortalidad y alivio sintomático.⁵²²⁻⁵²⁹ En nuestra serie, la inmensa mayoría de los pacientes con disfunción ventricular izquierda estaban sintomáticos. Conforme a nuestros resultados, el índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo serviría para confirmar la severidad de la enfermedad en estos pacientes y podría ser útil para depurar qué pacientes de la población geriátrica pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico.

Ecocardiografía de estrés para predecir el pronóstico

La demostración de dependencia del flujo de las medidas de severidad de la

estenosis aórtica llevó a algunos autores a postular que las técnicas de estrés podrían servir para desenmascarar una reserva de apertura valvular. Esta reserva de apertura sería potencialmente útil para que los pacientes puedan aumentar su gasto cardíaco en situaciones de ejercicio.^{246,343,405,474} A medida que la válvula se vuelve más rígida, la reserva de apertura disminuiría y limitaría la capacidad del ventrículo de aumentar el gasto. Una vez que la reserva se agotara, los pacientes desarrollarían los síntomas de esfuerzo característicos. Así, las técnicas de estrés podrían añadir información pronóstica complementaria, puesto que la reserva de apertura valvular no se relaciona con los índices basales de severidad. Sin embargo, tanto nuestro estudio como otro previo realizado con ecocardiografía de esfuerzo³¹⁴ han fracasado en encontrar un valor clínico aditivo de las pruebas de estrés en pacientes no seleccionados.

5.5. LIMITACIONES

Varias limitaciones de los distintos subestudios de la presente tesis deben ser discutidas.

5.5.1. LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA-DOPPLER

Como se revisó en profundidad en las secciones 1.2.4 y 1.2.5 (páginas 54 y 58, respectivamente), varios aspectos metodológicos están sujetos a error en la obtención de índices hemodinámicos mediante ecocardiografía-Doppler. La infraestimación de la velocidad transaórtica y la sobreestimación de la velocidad del tracto de salida puede inducir a errores en el cálculo del área cuando se utiliza la ecuación de continuidad. Sin embargo, se tuvo especial cuidado para obtener registros de máxima calidad en la cohorte prospectiva. Las limitaciones inherentes a la distribución axi-asimétrica del flujo en el tracto de salida y en la aorta se han discutido en las secciones 1.2.4 y 1.2.5.

Todos los estudios ecocardiográficos de las cohortes retrospectivas fueron revisados por un cardiólogo con nivel III de experiencia en ecocardiografía inmediatamente después de su realización. Los registros que se consideraron de calidad subóptima o las medidas que se consideraron insuficientes, fueron completados por el experto.

Asimismo, en los estudios de estrés con dobutamina se tomaron las siguientes precauciones para asegurar la máxima reproducibilidad entre los estadios: 1) la posición del transductor de Doppler y del volumen de muestra se mantuvo constante durante todo el protocolo; 2) se retrasó el incremento en la dosis de dobutamina hasta que se hubieron registrado los espectrogramas de máxima calidad; 3) sólo se seleccionaron los registros de máxima calidad para su análisis; y 4) se diseñó el estudio para comparar los resultados de la dobutamina en situación basal con los valores obtenidos al máximo flujo y no con los valores de área máxima instantánea.

Todos los índices de estenosis aórtica se derivan de los mismos parámetros hemodinámicos, y éstos, a su vez, se calcularon a partir de los mismos registros originales de ecocardiografía-Doppler. Esto implica, obligatoriamente, una autocorrelación forzada entre los índices y, por consiguiente, gran colinealidad de las variables utilizadas en los análisis multivariantes. Esta limitación se debe a que todos los índices hemodinámicos se basan en los mismos parámetros de velocidad, presión y flujo. Sin embargo, los análisis estadísticos fueron diseñados específicamente para minimizar la autocorrelación. Las covariables de los modelos fueron seleccionadas utilizando un único índice sintético de severidad que combinó la información estadística proporcionada por todos los índices, y en ningún modelo estadístico se introdujo simultáneamente más de un índice de severidad (ver sección 3.6, página 115).

Los cambios observados en la severidad de los índices hemodinámicos pueden parecer insignificantes puesto que están próximos al rango de la reproducibilidad del método (véase Tabla 4.1, página 123). Sin embargo, la mayor parte de la variabilidad en el cálculo de los índices de estenosis valvular se debe a la medida del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Como se ha demostrado en animales experimentales, esta variable ha demostrado permanecer invariable en distintas situaciones hemodinámicas.¹³⁶ Puesto que sólo se repitió la medida de las curvas de velocidad en cada dosis de dobutamina, la variabilidad en la medida de los índices de severidad se redujo considerablemente.

5.5.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO CLÍNICO DE DINÁMICA DE FLUIDOS

El análisis de la dinámica de fluidos producida por la válvula aórtica empleó la ecuación de continuidad aplicada de forma instantánea a partir de valores de velocidad transaórtica y en el tracto de salida apareados temporalmente. La relación entre ambas velocidades corresponde al área valvular relativa, y así debe interpretarse. La extrapolación del área valvular relativa a área valvular efectiva implica que el diámetro del tracto de salida permanece constante durante la eyección ventricular izquierda. Si bien esto no ha sido específicamente demostrado en humanos, existe evidencia experimental en perros de que el tamaño del tracto de salida del ventrículo izquierdo a nivel

inmediatamente proximal al plano anular aórtico prácticamente no se modifica durante la eyección.¹⁸⁰

Puesto que todos los estudios clínicos fueron diseñados a partir de determinaciones hemodinámicas no-invasivas, fue imposible controlar numerosas variables de confusión. Así, los efectos de la complianza de la aorta ascendente o de la impedancia de entrada del árbol aórtico resultaron imposibles de analizar.

El registro no simultáneo de los espectrogramas en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la aorta puede ocasionar inexactitud en la determinación del área valvular relativa basada en un único latido. Por ello, se tomó un cuidado especial para asegurar que la frecuencia cardíaca era idéntica durante la adquisición de los registros. Asimismo, se analizaron varios latidos utilizando técnicas avanzadas de promediación de señal, alineación temporal e interpolación simultánea. Además, el excelente acuerdo observado entre el patrón de dinámica valvular de los sujetos normales y el descrito en múltiples estudios experimentales previos y en el análisis teórico matemático realizado en el presente trabajo demuestra el valor de la metodología propuesta para el análisis de la dinámica de fluidos de la válvula aórtica a partir de espectrogramas de ecocardiografía-Doppler.

5.5.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO EXPERIMENTAL EN ANIMALES

La ausencia de un método de referencia para medir el área valvular efectiva es una limitación de todos los estudios de estenosis aórtica realizados *in vivo* e impide contar con un “patrón oro” con el que aproximar los índices indirectos de severidad obtenidos de forma indirecta a partir de los datos hemodinámicos.

La medida de la presión aórtica a nivel de la *vena contracta* es técnicamente difícil incluso utilizando catéteres de alta fidelidad de estado sólido. Sin embargo, los datos de presión aórtica fueron obtenidos proximal a la zona de recuperación de presión (< 5 cm encima del plano valvular).²⁷¹ La ausencia de infraestimación del gradiente medio de presión medido con los catéteres de alta fidelidad al compararlo con los valores obtenidos mediante ecocardiografía-Doppler en este modelo experimental,¹³⁶ sugiere que la

recuperación de presión fue muy escasa. Además, basado en estudios previos, se utilizó un valor constante del coeficiente de descarga de 0,9 para todos los registros hemodinámicos.^{168,271} Es conocido que pueden observarse valores inferiores en situaciones de muy bajo flujo transvalvular asociada a estenosis orificiales extremadamente críticas.¹⁶⁸ Sin embargo, estas situaciones son muy difíciles de encontrar *in vivo*. El modelo matemático propuesto en el estudio experimental no tiene en consideración los cambios en el área valvular que tienen lugar durante la eyección, como se demostró en el estudio clínico de dinámica de fluidos. De esta forma, el área valvular debe ser considerada como una constante durante todo el periodo sistólico de eyección. No obstante, como se demostró en el presente estudio, el área valvular permanece relativamente estable durante la eyección en presencia de estenosis aórticas severas (véase sección 4.5, página 131).

5.5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO DE EFICACIA CLÍNICA

La naturaleza eminentemente retrospectiva de las cohortes utilizadas para el análisis de la eficacia clínica es obviamente una limitación de un estudio de estas características. Sin embargo, este inconveniente se ve parcialmente compensado por el gran número de pacientes incluidos y la ventaja de no influir en la conducta terapéutica a partir de los índices diagnósticos menos habituales. El diseño del estudio obligó a que el índice de pérdida de trabajo ventricular fuese calculado a partir de medidas no simultáneas de gradiente transvalvular y presión arterial sistólica en las poblaciones retrospectivas. Como se describió en los métodos, pueden medirse valores ligeramente superiores de presión arterial sistólica en el laboratorio de ecocardiografía que los registrados en la historia clínica a partir de las mediciones realizadas en la planta de hospitalización. Sin embargo, el impacto de este error sobre la medida total del índice de pérdida de trabajo ventricular es despreciable. Un error máximo del 11% (límite superior del intervalo de confianza del 95% entre las dos medidas) se traduce en un descenso absoluto máximo de tan sólo el 1% en el índice de pérdida ventricular (valor calculado a partir de los datos medios de gradiente de presión y presión arterial sistólica del Grupo IV).

El objetivo de este estudio fue el de analizar la eficacia clínica de los tests diagnósticos de estenosis aórtica y no el de identificar predictores de su historia natural. Por lo tanto, se incluyó una muestra representativa de la mayor parte de los pacientes en

los que se utilizan los índices clínicos para guiar la conducta terapéutica, tal y como se recomienda para los diseños de evaluación de tests diagnósticos.^{286,287,530} Además, el análisis estadístico de los datos intentó minimizar el número de variables analizadas para su asociación con los eventos pronósticos, y la estabilidad de los modelos predictivos finales fue demostrada mediante técnicas de remuestreo. Estos métodos permiten evitar el sobreajuste estadístico y permiten utilizar una población de validación que se solape con los grupos utilizados para la construcción de los modelos.

La inclusión del reemplazo valvular como uno de los eventos objeto de estudio de eficacia clínica introduce un sesgo subjetivo de selección de los pacientes y del momento del reemplazo valvular. Esto es una limitación de todos los estudios de seguimiento moderno que tratan sobre el pronóstico de la enfermedad valvular cardíaca, y, por motivos obvios, un diseño aleatorizado con éste propósito resulta inapropiado. A pesar de lo discutible de toda valoración subjetiva, resulta importante señalar que el cirujano confirmó una válvula severamente estenótica en el momento de la cirugía en todos los pacientes operados.

5.6. OTRAS IMPLICACIONES CLÍNICAS Y LÍNEAS FUTURAS

En gran medida, las implicaciones clínicas más directamente relacionadas con los resultados de los trabajos de investigación han sido ya expuestas en los epígrafes correspondientes de la discusión. A continuación se revisan las aplicaciones prácticas de los resultados presentados desde una perspectiva clínica más amplia, con un énfasis particular en las líneas de investigación futuras. Como se resume a continuación, en los próximos años son de esperar importantes avances en el diagnóstico, estratificación, tratamiento médico así como estrategias nuevas de cirugía o de tratamiento percutáneo^{531,532} y todo ello revierta en un pronóstico aún mejor de los pacientes con estenosis valvular aórtica.

5.6.1. SELECCIÓN DEL MOMENTO DEL REEMPLAZO VALVULAR

Las guías de actuación clínica vigentes en la actualidad recomiendan la estrategia de esperar hasta la aparición de síntomas en pacientes con estenosis aórtica severa. Esta estrategia se basa en que la morbi-mortalidad asociada a la cirugía y al ser portador de una prótesis es mayor al riesgo de muerte súbita de los paciente asintomáticos.¹¹⁹ No obstante, deben reconocerse varias limitaciones a esta estrategia.

En primer lugar, todas las series de historia natural recogen un pequeño número de pacientes cuya muerte súbita es la primera manifestación clínica de la enfermedad. Este riesgo es de aproximadamente el 0,5 al 1% al año en pacientes con estenosis aórtica severa, algo mayor cuanto más joven es el paciente.³¹³ Además, el progresivo aumento de la prevalencia de estenosis aórtica degenerativa-calcificada senil (véase sección 1.1.3, página 34) conlleva la coexistencia de mayor comorbilidad a medida que los pacientes envejecen. Aunque la edad, *per se*, no confiere un riesgo independiente de morbi-mortalidad asociada al reemplazo valvular aórtico, sí lo hace la coexistencia de disfunción

ventricular izquierda y la comorbilidad asociada en forma de insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etcétera.⁵²³⁻⁵²⁷ Una intervención más precoz en la historia natural de la estenosis aórtica permitiría intervenir antes de que la comorbilidad se estableciese, y algún estudio apunta en esta dirección.⁵²³ En tercer lugar, el diagnóstico y seguimiento de la estenosis aórtica en nuestro medio dista mucho de ser óptimo e indudablemente se siguen identificando pacientes en situación de disfunción ventricular avanzada, situación en la cual la cirugía tiene mayor riesgo. Una actitud más intervencionista con la enfermedad desde el principio, tal vez permitiese evitar que se llegase a esta situación.^{533,534}

Recientemente se ha llamado la atención sobre otro riesgo especialmente grave inherente a la estrategia de esperar hasta el desarrollo de síntomas en pacientes con estenosis aórtica severa. Munt y cols. han calculado los tiempos de retraso que se producen desde que un paciente acude a su médico de cabecera aquejando síntomas atribuibles a la estenosis aórtica, éste lo transfiere al cardiólogo, se le indican las exploraciones complementarias, se le incluye en lista de espera para reemplazo valvular y finalmente es operado.⁵³⁵ Este análisis se llevó a cabo en la Columbia Inglesa canadiense, en un sistema sanitario público semejante al español. En 1.588 pacientes con estenosis aórtica, el tiempo real de espera desde el inicio de los síntomas hasta la cirugía fue de 215 días, en lugar de los 77 oficialmente reconocidos. La verdadera importancia de estos datos viene dada por el hecho de que la mortalidad de los pacientes en lista de espera para reemplazo valvular es mayor a un 1% mensual.⁵³⁶

Estas observaciones han llevado a algunos autores a postular que en pacientes con estenosis aórtica severa en los que se pueda determinar que van a progresar hasta la aparición de síntomas en pocos meses, la cirugía de reemplazo valvular podría estar indicada incluso en fases asintomáticas de la enfermedad.⁵³⁷ De hecho, un gradiente transvalvular especialmente alto es aceptado por la Sociedad Británica de Cardiología como indicación de reemplazo valvular incluso en ausencia de síntomas.⁵³⁸ Un área valvular de 0,6 cm² es considerado indicación Tipo IIB por las guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología.⁵³⁹ No obstante, esta postura es ampliamente contestada, y no es compartida por la mayor parte de los investigadores.^{540,541}

Asimismo, la decisión de realizar reemplazo valvular en el momento de cirugía de revascularización coronaria⁵⁴² o de reemplazo valvular⁵⁴³ es discutida, puesto que la

progresión de la estenosis aórtica en estos pacientes es variable. De idéntica forma, tampoco la decisión de realizar reemplazo valvular en pacientes sometidos a cirugía mayor no cardíaca está bien establecida.^{82,544}

La utilidad de disponer de indicadores objetivos de progresión de la enfermedad y de obtener información pronóstica complementaria utilizando la información hemodinámica proporcionada por la ecocardiografía-Doppler resulta especialmente útil en estas situaciones. De acuerdo con los resultados del análisis de eficacia clínica del presente trabajo, se demuestra que los pacientes con un índice de pérdida de trabajo ventricular superior al 26% tienen un mal pronóstico a corto plazo, independientemente de su estado sintomático. El reemplazo valvular en estos pacientes, especialmente si están sintomáticos, debe realizarse sin demora, debido al alto riesgo que tienen de morir en los siguientes meses. La estratificación convencional, basada en el área valvular, es muy inferior a este índice para la estratificación pronóstica. Los trabajos de historia natural publicados recientemente también aportan información pronóstica en este sentido y permiten identificar a pacientes expuestos a desarrollar síntomas y necesitar de recambio valvular en corto espacio de tiempo.^{314,497} En estos estudios, la mejor información pronóstica la ofreció la velocidad máxima transvalvular, si bien la utilidad de los distintos índices no fue comparada entre sí con este propósito.

Por tanto, los estudios recogidos en la presente tesis consolidan el valor de los distintos índices de severidad de estenosis aórtica. Estudios prospectivos de historia natural y progresión de la enfermedad, permitirán conocer el valor real de los criterios obtenidos en nuestro estudio para identificar pacientes con estenosis aórtica tributarios de ser operados antes de desarrollar síntomas atribuibles a la enfermedad.

5.6.2. EVALUACIÓN DE LAS MEDIDAS DESTINADAS A FRENAR LA PROGRESIÓN

Actualmente el tratamiento quirúrgico es la única medida aceptada para solucionar la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo ocasionado por la estenosis aórtica. Desafortunadamente, no se dispone todavía de ningún tratamiento médico, con utilidad demostrada, capaz de prevenir ni retrasar la progresión de la enfermedad. Avances

recientes en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la enfermedad han permitido identificar los procesos inflamatorios que tienen lugar en la válvula aórtica degenerativa-calcificada.⁵⁴⁵⁻⁵⁵² Además, la implicación de los factores de riesgo convencionales en la progresión de la enfermedad está bien establecida.^{87,494,504,511,553-555} Si bien un estudio retrospectivo reciente ha sugerido que el tratamiento hipolipemiente con fármacos inhibidores de la HMG-coenzima A reductasa permite frenar la progresión de la estenosis aórtica,⁵⁵⁶ hacen falta estudios prospectivos aleatorizados antes de que se pueda concluir el beneficio del tratamiento con estos fármacos.

La realización de estudios de progresión de la enfermedad requiere de índices de severidad no sólo altamente reproducibles sino también con gran significado pronóstico. La utilización del índice de pérdida de trabajo ventricular puede ser especialmente interesante, como sugieren los resultados del análisis de eficacia clínica aquí presentados.

El tratamiento con fármacos inhibidores del enzima convertidora de angiotensina ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con gran número de procesos cardiovasculares.⁵⁵⁷⁻⁵⁶¹ Aún mas relevante ha sido la demostración reciente de efecto preventivo sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con perfil de alto riesgo.⁵⁶² La reducción en la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, e incidencia de infarto y accidente cerebrovascular en este estudio fue independiente del efecto del fármaco sobre la presión arterial, hecho que ha llevado a algunos autores a postular la utilidad del tratamiento con estos fármacos a todos los pacientes con alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.⁵⁶³ Los pacientes con enfermedad calcificada-degenerativa senil de la válvula aórtica, especialmente los pacientes con estenosis aórtica, tienen una morbi-mortalidad cardiovascular muy superior a la de las poblaciones clásicamente consideradas de alto riesgo en función de los factores de riesgo convencionales.⁴⁹⁴ Además, recientemente se ha demostrado la activación de la enzima convertidora de angiotensina en válvulas aórticas degenerativas⁵⁶⁴ y se han localizado receptores para esta enzima en el intersticio.⁵⁶⁵ Sobre esta base se ha sugerido la utilidad de los fármacos inhibidores de este enzima con objeto de frenar la progresión de la estenosis valvular aórtica.⁵⁶⁶⁻⁵⁷²

El análisis de eficacia clínica del presente estudio, al demostrar el valor pronóstico del índice de pérdida de trabajo enfatiza la importancia de considerar la interacción entre los factores valvulares, ventriculares y vasculares que modulan la carga hemodinámica impuesta por la estenosis valvular. En ésta dirección apuntan también los resultados de los

estudios de dinámica de fluidos *in vivo* discutidos anteriormente. La respuesta circulatoria a la estenosis valvular varía entre los pacientes y modula la postcarga del ventrículo izquierdo, como demuestran varios estudios experimentales^{266,573,574} y clínicos.^{277,397,575-577} Estas observaciones aportan más evidencia teórica favorable a la utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en los pacientes con estenosis valvular aórtica. En los próximos años los resultados de los estudios aleatorizados sobre estos fármacos permitirán conocer el alcance global del tratamiento médico en los pacientes con estenosis valvular aórtica.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES:

- 1) El área valvular es el parámetro que mejor describe la severidad de una estenosis valvular aórtica. La resistencia valvular aórtica está erróneamente definida desde el punto de vista matemático y no es, compatible con los fenómenos hemodinámicos que se observan *in vivo*.
- 2) Cuando el área valvular se calcula a partir de medidas obtenidas mediante cateterismo cardiaco empleando la fórmula de Golin y Gorlin, debe considerarse el error debido a la existencia de un gradiente de presión invertido entre el ventrículo izquierdo y la aorta durante las fases finales de la eyección ventricular. Esta fuente de inexactitud se suma a las ya bien conocidas del método de Gorlin debidas a la dependencia del flujo de sus constantes.

CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS:

- 3) Todos los índices hemodinámicos de severidad de estenosis valvular aórtica se modifican en función del gasto cardiaco. Esto se debe a que el tamaño del orificio valvular no es fijo, y a que la válvula permanece más tiempo abierta durante la eyección cuando el flujo transvalvular es mayor.
- 4) La dependencia del flujo del área valvular aórtica es especialmente relevante en los pacientes con estenosis aórtica degenerativa-calcificada que asocian bajo flujo transvalvular, generalmente por coexistencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En estos pacientes, la medida del área valvular en situación basal puede sobreestimar la severidad de la estenosis valvular. La estimulación inotrópica con dobutamina en estas situaciones es segura.

- 5) Si bien parecen ser útiles en los pacientes con disfunción ventricular izquierda, las pruebas de estrés con dobutamina carecen de valor pronóstico alguno en pacientes no seleccionados con estenosis aórtica.
- 6) Mediante post-procesado de espectrogramas de ecocardiografía-Doppler puede estudiarse clínicamente la dinámica de fluidos de la válvula aórtica e identificar los patrones de apertura de válvula normales y estenóticas. La evidencia preliminar sugiere que este análisis ofrece nueva información pronóstica relevante.
- 7) Los índices de severidad no corregidos para el flujo proporcionan mayor eficacia clínica que el área y la resistencia valvular. El índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo es la medida de severidad de estenosis aórtica que más se asocia al estado sintomático de los pacientes y que mejor permite predecir su pronóstico a corto y largo plazo.
- 8) Pacientes con un índice de pérdida de trabajo ventricular superior al 26% tienen un muy mal pronóstico y podría plantearse el reemplazo valvular independientemente de su estado sintomático.
- 9) El índice de pérdida de trabajo del ventrículo izquierdo debe ser incorporado a la evaluación rutinaria de los pacientes con estenosis aórtica ya que aporta información valiosa en los pacientes con severidad no bien establecida o con estado sintomático difícil de determinar.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:566-73.
2. Lund O, Magnussen K, Knudsen M, et al. The potential for normal long term survival and morbidity rates after valve replacement for aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 1996;5:258-67.
3. Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with low systolic gradient: the good and bad news. *Circulation*. 2000;101:1892-4.
4. Finlayson J. Ancient egyptian medicine (a bibliographical demonstration in the library of the faculty of physicians and surgeons). *Br Med J*. 1893;1:748-752; 1014-1016; 1061-1064.
5. Adams F. *The genuine works of Hippocrates*. Londres; 1849.
6. Bonneabeau RC. Contributions to diseases of the heart and pericardium, I. Historical introduction. *Bull New York Med Coll*. 1955;18:1-37.
7. Mettler CC. *History of medicine*. Philadelphia: The Blackston Co; 1947.
8. Acierno LJ. *The history of cardiology*. London: The Parthenon publishing group; 1994.
9. Schuman H. *Leonardo da Vinci on the human body: the anatomical, physiological and embryological drawings of Leonardo da Vinci*. 1983 ed. Toronto: Dover; 1952.
10. Willius FA, Dry TJ. *A history of the heart and the circulation*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1948.
11. Khulusi SA. Arab medicine and circulation of the blood. *Lancet*. 1978;Junio 17:131.
12. Keele KD. Leonardo da Vinci's Anatomia Naturale. *Yale J Biol Med*. 1979;52:369-409.
13. Thubrikar M. *The aortic valve*. Boca Raton: CRC Press, Inc; 1990.
14. Robicsek F. Leonardo da Vinci and the sinuses of Valsalva. *Ann Thorac Surg*. 1991;52:328-35.
15. da Vinci L. *Corpus of the anatomical studies in the collection of Her Majesty the Queen of Windsor Castle*. Londres: Harcourt Brace Jovanovich; 1983.
16. Vasari G. *Lives of the artists*. Londres: Penguin Books; 1987.

17. Bottazzi F. Leonardo Fisiologo. En: *Edizione curata dalla mostra di Leonardo da Vinci in Milano*. Milano: Istituto Geografico de Agostini Novara; 1939:373-388.
18. Henderson Y, F.E. J. Two modes of closure of the heart valves. *Heart*. 1912;4:69:75.
19. Fung YC. How are the heart valves operated? En: Fung YC, ed. *Biomechanics. Circulation*. Second ed. New York: Springer-Verlag; 1997.
20. Castiglioni A. *A history of medicine*. New York: Alfred A. Knopf; 1941.
21. White PD. *Heart Disease*. New York: MacMillan; 1951.
22. Wing ES. First American description of calcific aortic stenosis. *Rhode Island Medical J*. 1983;66:243-245.
23. Farre JR. *Pathological reseraches. Essay I. On malformations of the human heart.*: Longman; 1814.
24. Peacock TB. *On malformations of the human heart*. London: J. Churchill; 1858.
25. Corrigan DJ. On permanent patency of the mouth of the aorta, or inadequacy of the aortic valves. *Edinburgh Med Surg J*. 1832;37.
26. Horgan J. Corrigan on cardiac disease. *J Irish Coll Phisicians and Surgeons*. 1980;10:27-31.
27. Corvisart JN. *An essay on the organic diseases and lesions of the heart and great vessels*. Philadelphia; 1812.
28. Herrick JB. *A short history of cardiology*. Baltimore: Charles C. Thomas; 1942.
29. Flint A. On cardiac murmurs. *Am Med Sci*. 1862;265:236-255.
30. Leatham A. Auscultation of the heart: Goulstonian lecture. *Lancet*. 1958;1:757.
31. Wood P. Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 1958;1:553.
32. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38:61-7.
33. Cournand A. Cardiac catheterization; development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial applications in man. *Acta Med Scand Suppl*. 1975;579:3-32.
34. Zimmerman HA. Catheterization of the left side of the heart in man. *Circulation*. 1950;1.
35. Rickets JH, Abrams HL. Percutaneous selective coronary arteriography. *J Am Med Assoc*. 1962;181:620-624.
36. Judkins MP. Selective coronary arteriography: a percutaneous transfemoral technique. *Radiology*. 1967;89:815-824.
37. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves and central circulatory shunts. *Am Heart J*. 1951;41:1-29.
38. Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the

- movements of heart walls. *Kungl Fysiogr Sällsk i Lund Förhandl.* 1954;24:5.
39. Edler I, Gustafson A, Karlefors T. Mitral and aortic valve movements recorded by an ultrasonic echo method: an experimental study. *Acta Med Scand Suppl.* 1961;370:68.
 40. Baker DW, Rubenstein SA, Lorch GS. Pulsed Doppler echocardiography: principles and applications. *Am J Med.* 1977;63:69-80.
 41. Hatle L, Brubakk A, Toromsdal A, Angelsen B. Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J.* 1978;43:131-135.
 42. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J.* 1980;43:284-92.
 43. Becker O. Über die sichtbaren Erscheinungen der Blutbewegung in der menschlichen Netzhaut. *Arch Ophthalmol.* 1872;18:206.
 44. Klebs E. Ueber operative Verletzungen der Herzklappen und deren Folgen. *Prager Med Wochenschr.* 1876;1:29-36.
 45. Gross RE, Hufnagel CA. Coarctation of the aorta: experimental studies regarding its surgical correction. *N Eng J Med.* 1945;233:237-40.
 46. Tuffier T. Etat actuel de la chirurgie intrathoracique. *XVIIth Internat Congr Med London.* 1913;sec VII, pt II:247.
 47. Carrel A. Experimental operations on the orifices of the heart. *Ann Surg.* 1914;60:1.
 48. Brock R. Surgical treatment of aortic stenosis. *Br Med J.* 1957;1:1019.
 49. Bailey CP, Bolton HE, Nihchols HP, Jamison WL, Litwak RS. The surgical treatment of aortic stenosis. *J Thoracic Surg.* 1956;31:375.
 50. Glenn WWL, Jaeger C, Harned HS, et al. The diverticulum approach to the chambers of the heart and great vessels. *Surgery.* 1955;38:872-80.
 51. Gibbon JH, Jr. The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg.* 1978;135:608-19.
 52. Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg.* 1961;154:726-740.
 53. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, et al. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960;40:744.
 54. Swanson JS, Starr A. The ball valve experience over three decades. *Ann Thorac Surg.* 1989;48:551-552.
 55. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med.* 1996;335:407-16.
 56. Braunwald E. Valvular heart disease. En: Braunwald E, ed. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 5 ed. Philadelphia: Saunders; 1997:1007-76.
 57. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2000;101:2345-8.

58. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, et al. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation*. 2000;102:III35-9.
59. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1970;26:72-83.
60. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1809-12.
61. Zarco P, Zarco J. Epidemiología actual de las enfermedades valvulares. Un nuevo espectro etiológico. En: García-Dorado D, ed. *Puesta al día en valvulopatías*. Barcelona: Doyma; 1991:1-10.
62. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Eng J Med*. 1987;317:91-8.
63. Osler W. The bicuspid condition of the aortic valves. *Trans Assoc Am Phys*. 1886;1:185-192.
64. Mensah GA, Friesinger GC. Calcific aortic valve stenosis and the congenitally bicuspid aortic valve: did Osler miss the link? *Am J Cardiol*. 1996;77:417-20.
65. Karsner H, Koletsky S. *Calcific disease of the aortic valve*. Philadelphia: Lippincott; 1947.
66. Campbell M. Calcific aortic stenosis and congenital bicuspid aortic valves. *Br Heart J*. 1968;30:606-16.
67. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. T. Duckett Jones memorial lecture. *Circulation*. 1985;72:1155-62.
68. Pomerance A. Ageing changes in human heart valves. *Br Heart J*. 1967;29:222-231.
69. Pomerance A. Pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age. *Br Heart J*. 1972;34:569-74.
70. Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic stenosis: a study of 374 cases. *Mayo Clin Proc*. 1984;59:683-90.
71. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc*. 1987;62:119-23.
72. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum Pathol*. 1993;24:1330-8.
73. Aronow WS, Kronzon I. Prevalence and severity of valvular aortic stenosis determined by Doppler echocardiography and its association with echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy and physical signs of aortic stenosis in elderly patients. *Am J Cardiol*. 1991;67:776-7.
74. Buttrick P, Scheuer J. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation*. 1992;86:1336-8.
75. Agarwal AK. Aortic stenosis: Ddx and Tx of the elderly patient. *Geriatrics*. 1985;40:105-7, 110-2.

76. Abdul-Hamid AR, Mulley GP. Why do so few older people with aortic stenosis have valve replacement surgery? *Age Ageing*. 1999;28:261-4.
77. Das P, Pocock C, Chambers J. The patient with a systolic murmur: severe aortic stenosis may be missed during cardiovascular examination. *QJM*. 2000;93:685-8.
78. Hendry A, Hacking L, Langhorne P, Vallance R, MacDonald J. Evaluation of echocardiography in the management of elderly patients with heart failure. *Age Ageing*. 1999;28:447-50.
79. Hinchman DA, Otto CM. Valvular disease in the elderly. *Cardiol Clin*. 1999;17:137-58.
80. Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä J, Kupari M. Calcific degeneration of the aortic valve in old age: is the development of flow obstruction predictable? *J Intern Med*. 1996;239:269-73.
81. Nitta M, Takamoto T, Taniguchi K, Hultgren HN. Diagnostic accuracy of continuous wave Doppler echocardiography in severe aortic stenosis in the elderly. *Jpn Heart J*. 1988;29:169-78.
82. O'Keefe JH, Jr., Lavie CJ, Nishimura RA, Edwards WD. Degenerative aortic stenosis. One effect of the graying of America. *Postgrad Med*. 1991;89:143-6,151-4.
83. Selzer A, Lombard JT. Clinical findings in adult aortic stenosis--then and now. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl E:53-5.
84. Munt B, Legget ME, Kraft CD, et al. Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *Am Heart J*. 1999;137:298-306.
85. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol*. 1983;51:1005-28.
86. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1220-5.
87. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630-4.
88. García Sanz B. El proceso demográfico del envejecimiento y sus características más relevantes. En: Ribera Casado JM, ed. *Geriatría XXI*. Madrid: EDIMSA; 2000:25-54.
89. O'Rourke RA. Aortic valve stenosis: a common clinical entity. *Curr Probl Cardiol*. 1998;23:434-71.
90. Silber EN, Prec O, Grossman N, Katz LN. Dynamics of isolated pulmonary stenosis. *Am J Med*. 1951;10:21-26.
91. Dow JW, Levine HD, Elkin M, et al. Studies of congenital heart disease. IV. Uncomplicated pulmonic stenosis. *Circulation*. 1950;1:267-87.
92. Bird JJ, Murgo JP, Pasipoularides A. Fluid dynamics of aortic stenosis: subvalvular gradients without subvalvular obstruction. *Circulation*. 1982;66:835-40.

93. Butler CK, Wong AY, Armour JA. Systolic pressure gradients between the wall of the left ventricle, the left ventricular chamber, and the aorta during positive inotropic states: implications for left ventricular efficiency. *Can J Physiol Pharmacol*. 1988;66:873-9.
94. Pasipoularides A, Murgu JP, Bird JJ, Craig WE. Fluid dynamics of aortic stenosis: mechanisms for the presence of subvalvular pressure gradients. *Am J Physiol*. 1984;246:H542-50.
95. Pasipoularides A, Murgu JP, Miller JW, Craig WE. Nonobstructive left ventricular ejection pressure gradients in man. *Circ Res*. 1987;61:220-7.
96. Pasipoularides A. Clinical assessment of ventricular ejection dynamics with and without outflow obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:859-82.
97. Yoganathan AP, Cape EG, Sung HW, Williams FP, Jimoh A. Review of hydrodynamic principles for the cardiologist: applications to the study of blood flow and jets by imaging techniques. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:1344-53.
98. Yoganathan AP, Corcoran WH, Harrison EC. Pressure drops across prosthetic aortic heart valves under steady and pulsatile flow--in vitro measurements. *J Biomech*. 1979;12:153-64.
99. Rushmer RF. Initial ventricular impulse: a potential key to cardiac evaluation. *Circulation*. 1964;29:268-83.
100. Noble MI. The contribution of blood momentum to left ventricular ejection in the dog. *Circ Res*. 1968;23:663-70.
101. Spencer MP, Greiss FC. Dynamics of ventricular ejection. *Circ Res*. 1962;10:274-9.
102. Murgu JP, Altobelli SA, Dorethy JF, LoOgsdon JR, McGranahan GM. Normal ventricular ejection dynamics in man during rest and exercise. *Am Heart Assoc Monogr*. 1975;46:92-101.
103. Kern MJ, Deligonul U. Interpretation of cardiac pathophysiology from pressure waveform analysis: I. The stenotic aortic valve. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1990;21:112-20.
104. Laskey WK, Kussmaul WG. Subvalvular gradients in patients with valvular aortic stenosis: prevalence, magnitude, and physiological importance. *Circulation*. 2001;104:1019-22.
105. Georgiadis JG, Wang M, Pasipoularides A. Computational fluid dynamics of left ventricular ejection. *Ann Biomed Eng*. 1992;20:81-97.
106. Laskey WK, Kussmaul WG. Pressure recovery in aortic valve stenosis. *Circulation*. 1994;89:116-21.
107. Voelker W, Reul H, Stelzer T, Schmidt A, Karsch KR. Pressure recovery in aortic stenosis: an in vitro study in a pulsatile flow model. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1585-93.
108. Yoganathan AP. Fluid mechanics of aortic stenosis. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl E:13-7.
109. Schobel WA, Voelker W, Haase KK, Karsch KR. Extent, determinants and clinical importance of pressure recovery in patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1999;20:1355-63.
110. Sung HW, Yu PS, Hsu CH, Hsu JC. Can cardiac catheterization accurately assess the

- severity of aortic stenosis? An in vitro pulsatile flow study. *Ann Biomed Eng.* 1997;25:896-905.
111. Stevenson DM, Yoganathan AP, Williams FP. Numerical simulation of steady turbulent flow through trileaflet aortic heart valves--II. Results on five models. *J Biomech.* 1985;18:909-26.
 112. Tamura T, Fronek A. Determination of volume of vortices in poststenotic pulsatile flow by ultrasonic Doppler power ratio and spectrum analysis. *J Biomech.* 1990;23:195-200.
 113. Carabello BA. Advances in the hemodynamic assessment of stenotic cardiac valves. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:912-9.
 114. Adele C, Vaitkus PT, Tischler MD. Evaluation of the significance of a transvalvular catheter on aortic valve gradient in aortic stenosis: a direct hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Am J Cardiol.* 1997;79:513-6.
 115. Gordon JB, Folland ED. Analysis of aortic valve gradients by transseptal technique: implications for noninvasive evaluation. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;17:144-51.
 116. Schobel WA, Voelker W, Obergfell S, Haase KK, Karsch KR. Accuracy of computer-based quantification of aortic valve stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1998;44:16-22.
 117. Vaitkus PT, Higgins JC, Watkins MW, Brown KA, Battle RW. Accuracy of quantitation of aortic stenosis using femoral arterial recordings corrected for both temporal delay and systolic amplification. *Am J Cardiol.* 1995;76:725-8.
 118. Fitchett DH. Aortofemoral transfer function: a method to determine the instantaneous aortic valve gradient in aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1909-14.
 119. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Jr., et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation.* 1998;98:1949-84.
 120. Hustead ST, Quick A, Gibbs HR, Werner CA, Maulik D. "Pseudo-critical" aortic stenosis during pregnancy: role for Doppler assessment of aortic valve area. *Am Heart J.* 1989;117:1383-5.
 121. Danielsen R, Nordrehaug JE, Stangeland L, Vik-Mo H. Limitations in assessing the severity of aortic stenosis by Doppler gradients. *Br Heart J.* 1988;59:551-5.
 122. Rozenman Y, Gotsman MS. Heart rate influence on the systolic gradient across the stenotic aortic valve: theoretical evaluation and implications. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1985;11:533-8.
 123. Grayburn PA, Smith MD, Harrison MR, Gurley JC, DeMaria AN. Pivotal role of aortic valve area calculation by the continuity equation for Doppler assessment of aortic stenosis in patients with combined aortic stenosis and regurgitation. *Am J Cardiol.* 1988;61:376-81.
 124. Cape EG, Kelly DL, Ettedgui JA, Park SC. Influence of stenotic valve geometry on measured pressure gradients and ventricular work: the relationship between morphology and flow. *Pediatr Cardiol.* 1996;17:155-62.
 125. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Noninvasive assessment of aortic stenosis by Doppler

- ultrasound. *Br Heart J*. 1980;43:284-92.
126. Greenberg NL, Vandervoort PM, Thomas JD. Instantaneous diastolic transmitral pressure differences from color Doppler M mode echocardiography. *Am J Physiol*. 1996;271:H1267-76.
 127. Greenberg NL, Vandervoort PM, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2507-15.
 128. Bermejo J, Antoranz JC, Yotti R, Moreno M, Garcia-Fernandez MA. Spatio-temporal mapping of intracardiac pressure gradients. A solution to Euler's equation from digital postprocessing of color Doppler M-mode echocardiograms. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27:621-30.
 129. Mich RJ, Gillam LD, Harrigan P, al. e. Mean pressure estimation: mean of the squares vs square of the means. *Circulation*. 1986;70(suppl II):II-229. Resumen.
 130. Williams GA, Labovitz AJ, Nelson JG, Kennedy HL. Value of multiple echocardiographic views in the evaluation of aortic stenosis in adults by continuous-wave Doppler. *Am J Cardiol*. 1985;55:445-9.
 131. Smith MD, Dawson PL, Elion JL, et al. Correlation of continuous wave Doppler velocities with cardiac catheterization gradients: an experimental model of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1306-14.
 132. Yoganathan AP, Valdes-Cruz LM, Schmidt-Dohna J, et al. Continuous-wave Doppler velocities and gradients across fixed tunnel obstructions: studies in vitro and in vivo. *Circulation*. 1987;76:657-66.
 133. Requarth JA, Goldberg SJ, Vasko SD, Allen HD. In vitro verification of Doppler prediction of transvalve pressure gradient and orifice area in stenosis. *Am J Cardiol*. 1984;53:1369-73.
 134. Vasko SD, Goldberg SJ, Requarth JA, Allen HD. Factors affecting accuracy of in vitro valvar pressure gradient estimates by Doppler ultrasound. *Am J Cardiol*. 1984;54:893-6.
 135. Callahan MJ, Tajik AJ, Su-Fan Q, Bove AA. Validation of instantaneous pressure gradients measured by continuous- wave Doppler in experimentally induced aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1985;56:989-93.
 136. Burwash IG, Forbes AD, Sadahiro M, et al. Echocardiographic volume flow and stenosis severity measures with changing flow rate in aortic stenosis. *Am J Physiol*. 1993;265:H1734-43.
 137. Currie PJ, Hagler DJ, Seward JB, et al. Instantaneous pressure gradient: a simultaneous Doppler and dual catheter correlative study. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:800-6.
 138. Schroeder AP, Egeblad H, Kristensen BO. Doppler echocardiographic estimation of the pressure gradient in aortic stenosis. An updated assessment of the technique used in clinical practice in 249 patients. *Cardiology*. 1996;87:545-51.
 139. Stamm RB, Martin RP. Quantification of pressure gradients across stenotic valves by Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2:707-18.
 140. Simpson IA, Houston AB, Sheldon CD, Hutton I, Lawrie TD. Clinical value of Doppler

-
- echocardiography in the assessment of adults with aortic stenosis. *Br Heart J*. 1985;53:636-9.
141. Harrison MR, Gurley JC, Smith MD, Grayburn PA, DeMaria AN. A practical application of Doppler echocardiography for the assessment of severity of aortic stenosis. *Am Heart J*. 1988;115:622-8.
 142. Yeager M, Yock PG, Popp RL. Comparison of Doppler-derived pressure gradient to that determined at cardiac catheterization in adults with aortic valve stenosis: implications for management. *Am J Cardiol*. 1986;57:644-8.
 143. Galan A, Zoghbi WA, Quinones MA. Determination of severity of valvular aortic stenosis by Doppler echocardiography and relation of findings to clinical outcome and agreement with hemodynamic measurements determined at cardiac catheterization. *Am J Cardiol*. 1991;67:1007-12.
 144. Hegrenaes L, Hatle L. Aortic stenosis in adults. Non-invasive estimation of pressure differences by continuous wave Doppler echocardiography. *Br Heart J*. 1985;54:396-404.
 145. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*. 1985;71:1162-9.
 146. Burwash IG, Shen I, Akimoto H, al. e. The effects of transvalvular volume flow rate on valve resistance in a model of chronic valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1993;88(suppl I):I-103. Resumen.
 147. von Bibra H, Sutherland G, Becher H, Neudert J, Nihoyannopoulos P. Clinical evaluation of left heart Doppler contrast enhancement by a saccharide-based transpulmonary contrast agent. The Levovist Cardiac Working Group. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:500-8.
 148. Okura H, Yoshida K, Akasaka T, et al. Improved transvalvular continuous-wave Doppler signal intensity after intravenous Albunex injection in patients with prosthetic aortic valves. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:608-12.
 149. Burns P. Bias in contrast-enhanced spectral Doppler. In; 1999.
 150. Niederberger J, Schima H, Maurer G, Baumgartner H. Importance of pressure recovery for the assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. Role of aortic size, aortic valve area, and direction of the stenotic jet in vitro. *Circulation*. 1996;94:1934-40.
 151. Heinrich RS, Fontaine AA, Grimes RY, et al. Experimental analysis of fluid mechanical energy losses in aortic valve stenosis: importance of pressure recovery. *Ann Biomed Eng*. 1996;24:685-94.
 152. Baumgartner H, Khan S, DeRobertis M, Czer L, Maurer G. Discrepancies between Doppler and catheter gradients in aortic prosthetic valves in vitro. A manifestation of localized gradients and pressure recovery. *Circulation*. 1990;82:1467-75.
 153. Baumgartner H, Khan S, DeRobertis M, Czer L, Maurer G. Effect of prosthetic aortic valve design on the Doppler-catheter gradient correlation: an in vitro study of normal St. Jude, Medtronic- Hall, Starr-Edwards and Hancock valves. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:324-32.
 154. Baumgartner H, Schima H, Kuhn P. Discrepancies between Doppler and catheter gradients across bileaflet aortic valve prostheses. *Am J Cardiol*. 1993;71:1241-3.

155. Baumgartner H, Schima H, Kuhn P. Effect of prosthetic valve malfunction on the Doppler-catheter gradient relation for bileaflet aortic valve prostheses. *Circulation*. 1993;87:1320-7.
156. Cape EG, Jones M, Yamada I, VanAuker MD, Valdes-Cruz LM. Turbulent/viscous interactions control Doppler/catheter pressure discrepancies in aortic stenosis. The role of the Reynolds number. *Circulation*. 1996;94:2975-81.
157. Lemler MS, Valdes-Cruz LM, Shandas RS, Cape EG. Insights into catheter/Doppler discrepancies in congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1999;83:1447-50.
158. Gjertsson P, Caidahl K, Svensson G, Wallentin I, Bech-Hanssen O. Important pressure recovery in patients with aortic stenosis and high Doppler gradients. *Am J Cardiol*. 2001;88:139-44.
159. Chambers J. Is pressure recovery an important cause of "Doppler aortic stenosis" with no gradient at cardiac catheterisation? *Heart*. 1996;76:381-3.
160. Baumgartner H, Stefenelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G. "Overestimation" of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1655-61.
161. Goli VD, Teague SM, Prasad R, et al. Noninvasive evaluation of aortic stenosis severity utilizing Doppler ultrasound and electrical bioimpedance. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:66-71.
162. Oh JK, Taliencio CP, Holmes DR, Jr., et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1227-34.
163. VanAuker MD, Chandra M, Shirani J, Strom JA. Jet eccentricity: a misleading source of agreement between Doppler/catheter pressure gradients in aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:853-62.
164. Otto CM. Aortic stenosis: echocardiographic evaluation of disease severity, disease progression, and the role of echocardiography in clinical decision making. En: Otto CM, ed. *The practice of clinical echocardiography*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997:405-432.
165. Hakki AH, Iskandrian AS, Bemis CE, et al. A simplified valve formula for the calculation of stenotic cardiac valve areas. *Circulation*. 1981;63:1050-5.
166. Angel J, Soler-Soler J, Anivarro I, Domingo E. Hemodynamic evaluation of stenotic cardiac valves: II. Modification of the simplified valve formula for mitral and aortic valve area calculation. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1985;11:127-38.
167. Kurmanavichius J, Baumann H, Huch R, Huch A. Determination of the minimum number of cardiac cycles necessary to ensure representative blood flow velocity measurements. *J Perinat Med*. 1989;17:33-9.
168. Segal J, Lerner DJ, Miller DC, et al. When should Doppler-determined valve area be better than the Gorlin formula? Variation in hydraulic constants in low flow states. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:1294-305.
169. Hammermeister KE, Murray JA, Blackmon JR. Revision of Gorlin constant for calculation of mitral valve area from left heart pressures. *Br Heart J*. 1973;35:392-6.

-
170. Cohen MV, Gorlin R. Modified orifice equation for the calculation of mitral valve area. *Am Heart J*. 1972;84:839-40.
 171. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL, Thomas JD. Influence of orifice geometry and flow rate on effective valve area: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1173-80.
 172. Voelker W, Reul H, Nienhaus G, et al. Comparison of valvular resistance, stroke work loss, and Gorlin valve area for quantification of aortic stenosis. An in vitro study in a pulsatile aortic flow model. *Circulation*. 1995;91:1196-204.
 173. Cochrane T, Kenyon CJ, Lawford PV, et al. Validation of the orifice formula for estimating effective heart valve opening area. *Clin Phys Physiol Meas*. 1991;12:21-37.
 174. Chambers JB, Sprigings DC, Cochrane T, et al. Continuity equation and Gorlin formula compared with directly observed orifice area in native and prosthetic aortic valves. *Br Heart J*. 1992;67:193-9.
 175. Knott E, Reul H, Knoch M, Steinseifer U, Rau G. In vitro comparison of aortic heart valve prostheses. Part 1: Mechanical valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:952-61.
 176. Warth DC, Stewart WJ, Block PC, Weyman AE. A new method to calculate aortic valve area without left heart catheterization. *Circulation*. 1984;70:978-83.
 177. Seitz W, Oppenheimer L, McIlroy M, Nelson D, Operschall J. Aortic valve orifice equation independent of valvular flow intervals: application to aortic valve area computation in aortic stenosis and comparison with the Gorlin formula. *Eur Heart J*. 1986;7:1022-9.
 178. Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1985;72:810-8.
 179. Stewart WJ, Jiang L, Mich R, et al. Variable effects of changes in flow rate through the aortic, pulmonary and mitral valves on valve area and flow velocity: impact on quantitative Doppler flow calculations. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:653-62.
 180. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL, et al. Experimental validation of Doppler echocardiographic measurement of volume flow through the stenotic aortic valve. *Circulation*. 1988;78:435-41.
 181. Kosturakis D, Allen HD, Goldberg SJ, Sahn DJ, Valdes-Cruz LM. Noninvasive quantification of stenotic semilunar valve areas by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3:1256-62.
 182. Wippermann CF, Schranz D. Overestimation of valve area by the Gorlin formula. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:234-5.
 183. Burwash IG, Dickinson A, Teskey RJ, Tam JW, Chan KL. Aortic valve area discrepancy by Gorlin equation and Doppler echocardiography continuity equation: relationship to flow in patients with valvular aortic stenosis. *Can J Cardiol*. 2000;16:985-92.
 184. Danielsen R, Nordrehaug JE, Vik-Mo H. Factors affecting Doppler echocardiographic valve area assessment in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1989;63:1107-11.
 185. Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, et al. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:509-17.

186. Teirstein P, Yeager M, Yock PG, Popp RL. Doppler echocardiographic measurement of aortic valve area in aortic stenosis: a noninvasive application of the Gorlin formula. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1059-65.
187. Come PC, Riley MF, Ferguson JF, Morgan JP, McKay RG. Prediction of severity of aortic stenosis: accuracy of multiple noninvasive parameters. *Am J Med*. 1988;85:29-37.
188. Come PC, Riley MF, McKay RG, Safian R. Echocardiographic assessment of aortic valve area in elderly patients with aortic stenosis and of changes in valve area after percutaneous balloon valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:115-24.
189. Ohlsson J, Wranne B. Noninvasive assessment of valve area in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:501-8.
190. Bowman LK, Cranney GB, Hopkins AP, Wicks J, Walsh WF. Doppler echocardiographic determination of aortic valve area using the continuity equation. *Aust N Z J Med*. 1988;18:53-60.
191. Holmvang G, McConville B, Tomlinson CW. Noninvasive determination of valve area in adults with aortic stenosis using Doppler echocardiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1986;12:9-17.
192. Kupari M, Koskinen P. Systolic flow velocity profile in the left ventricular outflow tract in persons free of heart disease. *Am J Cardiol*. 1993;72:1172-8.
193. Zhou YQ, Faerstrand S, Matre K. Velocity distributions in the left ventricular outflow tract in patients with valvular aortic stenosis. Effect on the measurement of aortic valve area by using the continuity equation. *Eur Heart J*. 1995;16:383-93.
194. Zoghbi WA, Quinones MA. Determination of cardiac output by Doppler echocardiography: a critical appraisal. *Herz*. 1986;11:258-68.
195. Wiseth R, Samstad S, Rossvoll O, et al. Cross-sectional left ventricular outflow tract velocities before and after aortic valve replacement: a comparative study with two-dimensional Doppler ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 1993;6:279-85.
196. Sjoberg BJ, Ask P, Loyd D, Wranne B. Subaortic flow profiles in aortic valve disease: a two-dimensional color Doppler study. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994;7:276-85.
197. DeGroff CG, Shandas R, Valdes-Cruz L. Analysis of the effect of flow rate on the Doppler continuity equation for stenotic orifice area calculations: a numerical study. *Circulation*. 1998;97:1597-605.
198. Kitabatake A, Fujii K, Tanouchi J, et al. Doppler echocardiographic quantitation of cross-sectional area under various hemodynamic conditions: an experimental validation in a canine model of supra-aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1654-61.
199. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL, Kraft CD, Fujioka MC. Simplification of the Doppler continuity equation for calculating stenotic aortic valve area. *J Am Soc Echocardiogr*. 1988;1:155-7.
200. Perakis AC, Montarello JK, Rosenthal E, et al. In vitro measurement of stenotic human aortic valve orifice area in a pulsatile flow model. Validation of the continuity equation. *Eur Heart J*. 1990;11:492-9.

-
201. Dumesnil JG, Yoganathan AP. Theoretical and practical differences between the Gorlin formula and the continuity equation for calculating aortic and mitral valve areas. *Am J Cardiol.* 1991;67:1268-72.
 202. Griffith MJ, Carey C, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Inaccuracies in using aortic valve gradients alone to grade severity of aortic stenosis. *Br Heart J.* 1989;62:372-8.
 203. Bartunek J, De Bacquer D, Rodrigues AC, De Bruyne B. Accuracy of aortic stenosis severity assessment by Doppler echocardiography: importance of image quality. *Int J Card Imaging.* 1995;11:97-104.
 204. Bednarz JE, Krauss D, Lang RM. An echocardiographic approach to the assessment of aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:286-94.
 205. Sagar KB, Wann LS, Boerboom LE, et al. Comparison of peak and modal aortic blood flow velocities with invasive measures of left ventricular performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 1988;1:194-200.
 206. Dubin J, Wallerson DC, Cody RJ, Devereux RB. Comparative accuracy of Doppler echocardiographic methods for clinical stroke volume determination. *Am Heart J.* 1990;120:116-23.
 207. Fragata J, Areias JC. Effects of gradual volume loading on left ventricular diastolic function in dogs: implications for the optimisation of cardiac output. *Heart.* 1996;75:352-7.
 208. Woodward DK, Clifton GD, McCoy RA, Smith MD, Harrison MR. Reliability of blood pressure, heart rate, and Doppler-derived hemodynamic measurements during exercise. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8:21-8.
 209. Zhou YQ, Faerstrand S, Birkeland S, et al. Effects of velocity distribution, diameter measurement and velocity tracing on the accuracy of cardiac output measurement by pulsed Doppler echocardiography in the aortic annulus of pigs. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23:177-85.
 210. Harrison MR, Smith MD, Nissen SE, Grayburn PA, DeMaria AN. Use of exercise Doppler echocardiography to evaluate cardiac drugs: effects of propranolol and verapamil on aortic blood flow velocity and acceleration. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:1002-9.
 211. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:545-50.
 212. Baumgartner H, Kratzer H, Helmreich G, Kuehn P. Determination of aortic valve area by Doppler echocardiography using the continuity equation: a critical evaluation. *Cardiology.* 1990;77:101-11.
 213. Otto CM, Nishimura RA, Davis KB, Kisslo KB, Bashore TM. Doppler echocardiographic findings in adults with severe symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1991;68:1477-84.
 214. Richards KL, Cannon SR, Miller JF, Crawford MH. Calculation of aortic valve area by Doppler echocardiography: a direct application of the continuity equation. *Circulation.* 1986;73:964-9.
 215. Seitz WS, Kashani IA. Non-invasive determination of the aortic valve area in stenosis: hydraulic orifice formula for application to echocardiography and correlation with

- catheterization. *Eur Heart J*. 1983;4:31-40.
216. Stoddard MF, Hammons RT, Longaker RA. Doppler transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. *Am Heart J*. 1996;132:337-42.
217. Kim WY, Poulsen JK, Terp K, Staalsen NH. A new Doppler method for quantification of volumetric flow: in vivo validation using color Doppler. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:182-92.
218. Dennig K, Nesser HJ, Hall D, Haase HU, Schomig A. Determination of prestenotic flow volume using an automated method based on colour Doppler imaging for evaluating orifice area by the continuity equation: validation in a pulsatile flow model. *Heart*. 1998;79:324-30.
219. Cloutier G, Lemire F, Durand LG, Latour Y, Langlois YE. Computer evaluation of Doppler spectral envelope area in patients having a valvular aortic stenosis. *Ultrasound Med Biol*. 1990;16:247-60.
220. Tardif JC, Pandian NG, Freire M, Cao QL, Pollard H. On-line echocardiographic assessment of hemodynamic indexes by an adaptive Doppler analysis algorithm and signal/noise ratio calculation. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:9-17.
221. Weyman AE, Feigebaum H, Dillon JC, Chang S. Cross-sectional echocardiography in assessing the severity of valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1975;52:828-34.
222. Chang S, Clements S, Chang J. Aortic stenosis: echocardiographic cusp separation and surgical description of aortic valve in 22 patients. *Am J Cardiol*. 1977;39:499-504.
223. Hammermeister KE. Cusp separation in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1978;41:616-7.
224. Godley RW, Green D, Dillon JC, et al. Reliability of two-dimensional echocardiography in assessing the severity of valvular aortic stenosis. *Chest*. 1981;79:657-62.
225. DeMaria AN, Bommer W, Joye J, et al. Value and limitations of cross-sectional echocardiography of the aortic valve in the diagnosis and quantification of valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1980;62:304-12.
226. Okura H, Yoshida K, Hozumi T, Akasaka T, Yoshikawa J. Planimetry and transthoracic two-dimensional echocardiography in noninvasive assessment of aortic valve area in patients with valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:753-9.
227. Caidahl K, Kazzam E, Lidberg J, et al. New concept in echocardiography: harmonic imaging of tissue without use of contrast agent. *Lancet*. 1998;352:1264-70.
228. Hofmann T, Kasper W, Meinertz T, et al. Determination of aortic valve orifice area in aortic valve stenosis by two-dimensional transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 1987;59:330-5.
229. Stoddard MF, Arce J, Liddell NE, et al. Two-dimensional transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. *Am Heart J*. 1991;122:1415-22.
230. Hoffmann R, Flachskampf FA, Hanrath P. Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:529-34.

-
231. Tribouilloy C, Shen WF, Peltier M, et al. Quantitation of aortic valve area in aortic stenosis with multiplane transesophageal echocardiography: comparison with monoplane transesophageal approach. *Am Heart J*. 1994;128:526-32.
 232. Morelli S, De Castro S, Cartoni D, et al. Planar determination of the aortic valve area with transesophageal echocardiography with multiplanar probe in patients with aortic stenosis and insufficiency. Comparison with transthoracic Doppler echocardiography. *G Ital Cardiol*. 1995;25:851-7.
 233. Cormier B, Iung B, Porte JM, Barbant S, Vahanian A. Value of multiplane transesophageal echocardiography in determining aortic valve area in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1996;77:882-5.
 234. Nanda NC, Roychoudhury D, Chung SM, et al. Quantitative assessment of normal and stenotic aortic valve using transesophageal three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 1994;11:617-25.
 235. Menzel T, Mohr-Kahaly S, Kolsch B, et al. Quantitative assessment of aortic stenosis by three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:215-23.
 236. Ge S, Warner JG, Jr., Abraham TP, et al. Three-dimensional surface area of the aortic valve orifice by three-dimensional echocardiography: clinical validation of a novel index for assessment of aortic stenosis. *Am Heart J*. 1998;136:1042-50.
 237. Foster GP, Weissman NJ, Picard MH, et al. Determination of aortic valve area in valvular aortic stenosis by direct measurement using intracardiac echocardiography: a comparison with the Gorlin and continuity equations. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:392-8.
 238. Jiang L, de Prada JA, Lee MY, et al. Quantitative assessment of stenotic aortic valve area by using intracardiac echocardiography: in vitro validation and initial in vivo illustration. *Am Heart J*. 1996;132:137-44.
 239. MacMillan RM, Rees MR, Lumia FJ, Maranhao V. Preliminary experience in the use of ultrafast computed tomography to diagnose aortic valve stenosis. *Am Heart J*. 1988;115:665-71.
 240. Kupari M, Hekali P, Keto P, et al. Assessment of aortic valve area in aortic stenosis by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 1992;70:952-5.
 241. Sondergaard L, Hildebrandt P, Lindvig K, et al. Valve area and cardiac output in aortic stenosis: quantification by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J*. 1993;126:1156-64.
 242. Laskey WK, Kussmaul WG, Noordergraaf A. Valvular and systemic arterial hemodynamics in aortic valve stenosis. A model-based approach. *Circulation*. 1995;92:1473-8.
 243. Rodrigo FA, Snellen HA. Estimation of valve area and valvular resistance. *Am Heart J*. 1953;45:1-12.
 244. Ford LE, Feldman T, Chiu YC, Carroll JD. Hemodynamic resistance as a measure of functional impairment in aortic valvular stenosis. *Circ Res*. 1990;66:1-7.
 245. Ford LE, Feldman T, Carroll JD. Valve resistance. *Circulation*. 1994;89:893-5.
 246. Burwash IG, Pearlman AS, Kraft CD, et al. Flow dependence of measures of aortic stenosis

- severity during exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1342-50.
247. Cannon JD, Zile MR, Crawford FA, Carabello BA. Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:157-23.
248. Casale PN, Palacios IF, Abascal VM, et al. Effects of dobutamine on Gorlin and continuity equation valve areas and valve resistance in valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1992;70:1175-9.
249. Vanoverschelde JL, D'Hondt AM, De Kock M. Flow dependence of aortic stenosis severity during dobutamine infusion: comparison of the Gorlin and continuity equations with measurements of aortic valve resistance. *Circulation*. 1995;92(suppl I):I-466.
250. Kegel JG, Schalet BD, Corin WJ, al. e. Simplified method for calculating aortic valve resistance: correlation with valve area and standard formula. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1993;30:15-21.
251. Feldman T, Ford LE, Chiu YC, Carroll JD. Changes in valvular resistance, power dissipation and myocardial reserve with aortic valvuloplasty. *J Heart Valve Dis*. 1992;1:55-64.
252. Isaaq K, Munoz L, Ports T, Schiller NB. Demonstration of postvalvuloplasty hemodynamic improvement in aortic stenosis based on Doppler measurement of valvular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1661-70.
253. Roger VL, Seward JB, Bailey KR, Oh JK, Mullany CJ. Aortic valve resistance in aortic stenosis: Doppler echocardiographic study and surgical correlation. *Am Heart J*. 1997;134:924-9.
254. Okura H, Yoshikawa J, Yoshida K, et al. Value and limitations of valve resistance in assessing prosthetic aortic valve function: clinical study using dobutamine stress doppler echocardiography. *J Cardiol*. 1996;27:9-13.
255. Saad RM, Barbetseas J, Olmos L, Rubio N, Zoghbi WA. Application of the continuity equation and valve resistance to the evaluation of St. Jude Medical prosthetic aortic valve dysfunction. *Am J Cardiol*. 1997;80:1239-42.
256. Beyer RW, Olmos A, Bermudez RF, Noll HE. Mitral valve resistance as a hemodynamic indicator in mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 1992;69:775-9.
257. Ho PP, Pauls GL, Lamberton DF, et al. Doppler derived aortic valve resistance in aortic stenosis: its hemodynamic validation. *J Heart Valve Dis*. 1994;3:283-7.
258. Antonini-Canterin F, Faggiano P, Zanuttini D, Ribichini F. Is aortic valve resistance more clinically meaningful than valve area in aortic stenosis? *Heart*. 1999;82:9-10.
259. Tobin JR, Jr., Rahimtoola SH, Blundell PE, Swan HJ. Percentage of left ventricular stroke work loss. A simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1967;35:868-79.
260. Spriggs DC, Chambers JB, Cochrane T, Allen J, Jackson G. Ventricular stroke work loss: validation of a method of quantifying the severity of aortic stenosis and derivation of an orifice formula. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1608-14.

261. Suga H, Hisano R, Goto Y, Yamada O, Igarashi Y. Effect of positive inotropic agents on the relation between oxygen consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricle. *Circ Res*. 1983;53:306-18.
262. Suga H, Hisano R, Hirata S, et al. Heart rate-independent energetics and systolic pressure-volume area in dog heart. *Am J Physiol*. 1983;244:H206-14.
263. Sagawa K, Maughan L, Suga H, Sunagawa K. *Cardiac contraction and the pressure-volume relationship*. New York: Oxford University Press; 1988.
264. Martin TW, Moody JM, Jr., Bird JJ, Slife D, Murgo JP. Effect of exercise on indices of valvular aortic stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1992;25:265-71.
265. Blitz LR, Herrmann HC. Hemodynamic assessment of patients with low-flow, low-gradient valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1996;78:657-61.
266. Carroll JD, Hellman K, Feldman T. Systolic hypertension complicating aortic stenosis: the double-loaded ventricle. *Circulation*. 1993;88(supl I):I-102. Resumen.
267. Gutgesell HP, Smith D, McDaniel NL. Internal consistency of echocardiographic estimates of the severity of left ventricular outflow obstruction. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:88-93.
268. Mann DL, Usher BW, Hammerman S, Bell A, Gillam LD. The fractional shortening-velocity ratio: validation of a new echocardiographic Doppler method for identifying patients with significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1578-84.
269. Karpuz H, Ozsahin M, Aebischer N, et al. Usefulness of the echocardiographic velocity ratio for detection of significant aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1999;84:1101-3, A10.
270. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity : A new index based on the energy loss concept. *Circulation*. 2000;101:765-71.
271. Clark C. The fluid mechanics of aortic stenosis - II. Unsteady flow experiments. *J Biomech*. 1976;9:567-73.
272. Clark C. The fluid mechanics of aortic stenosis - I. Theory and steady flow experiments. *J Biomech*. 1976;9:521-8.
273. Clark C. Turbulent velocity measurements in a model of aortic stenosis. *J Biomech*. 1976;9:677-87.
274. Clark C. Turbulent wall pressure measurements in a model of aortic stenosis. *J Biomech*. 1977;10:461-72.
275. Wendt MO, Pohl M, Werner S, Kühnel R, Toppel D. Differentiated evaluation of heart valve stenosis by expanded Bernoulli equation--in vitro studies of model stenoses. *Z Kardiol*. 1995;84:686-93.
276. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol*. 1993;74:2566-73.
277. Shim Y, Hampton TG, Straley CA, et al. Ejection load changes in aortic stenosis. Observations made after balloon aortic valvuloplasty. *Circ Res*. 1992;71:1174-84.

278. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making*. 1991;11:88-94.
279. Thornbury JR. Eugene W. Caldwell Lecture. Clinical efficacy of diagnostic imaging: love it or leave it. *Am J Roentgenol*. 1994;162:1-8.
280. Jafri IH, Saltzman JR, Colby JM, Krims PE. Evaluation of the clinical impact of endoscopic ultrasonography in gastrointestinal disease. *Gastrointest Endosc*. 1996;44:367-70.
281. Iskandrian AS, Hakki AH, Segal BL, et al. Role of exercise thallium 201 imaging in decision making. *Arch Intern Med*. 1986;146:1098-100.
282. Pearl WS. A hierarchical outcomes approach to test assessment. *Ann Emerg Med*. 1999;33:77-84.
283. Robinson R. Cost-effectiveness analysis. *BMJ*. 1993;307:793-5.
284. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ*. 1986;5:1-30.
285. Barr JT. The outcomes movement and health status measures. *J Allied Health*. 1995;24:13-28.
286. Reid MC, Lane DA, Feinstein AR. Academic calculations versus clinical judgments: practicing physicians' use of quantitative measures of test accuracy. *Am J Med*. 1998;104:374-80.
287. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA*. 1995;274:645-51.
288. Carabello BA. Do all patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction benefit from aortic valve replacement? *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989;17:131-2.
289. Smucker ML, Manning SB, Stuckey TD, et al. Preoperative left ventricular wall stress, ejection fraction, and aortic valve gradient as prognostic indicators in aortic valve stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989;17:133-43.
290. Otto CM. Valvular aortic stenosis: which measure of severity is best? *Am Heart J*. 1998;136:940-2.
291. Archer SL, Mike DK, Hetland MB, Kostamo KL, al. e. Usefulness of mean aortic valve gradient and left ventricular diastolic filling pattern for distinguishing symptomatic from asymptomatic patients. *Am J Cardiol*. 1994;73:275-281.
292. Otto CM, Pearlman AS. Doppler echocardiography in adults with symptomatic aortic stenosis. Diagnostic utility and cost-effectiveness. *Arch Intern Med*. 1988;148:2553-60.
293. Fischer JL, Haberer T, Dickson D, Henselmann L. Comparison of Doppler echocardiographic methods with heart catheterisation in assessing aortic valve area in 100 patients with aortic stenosis. *Br Heart J*. 1995;73:293-8.
294. Roger VL, Tajik AJ, Reeder GS, et al. Effect of Doppler echocardiography on utilization of hemodynamic cardiac catheterization in the preoperative evaluation of aortic stenosis. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:141-9.

295. Connolly HM, Ballman KV, Roger VL, Tajik AJ. Aortic stenosis: no more hemodynamic cardiac catheterization! *Mayo Clin Proc.* 2001;76:961.
296. Miller FA, Jr. Aortic stenosis: most cases no longer require invasive hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:551-3.
297. Otto CM, Burwash IG, Pearlman AS, et al. Exercise Doppler-hemodynamics may predict symptom onset in valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(supl A):216A. Resumen.
298. Thubrikar M. Fluid dynamics of the aortic valve. En: *The aortic valve*. Boca Raton: CRC Press, Inc; 1990:75-94.
299. Bermejo J, Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, et al. Effects of dobutamine on Doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1206-13.
300. Bermejo J, Antoranz JC, Garcia-Fernandez MA, Moreno MM, Delcan JL. Flow dynamics of stenotic aortic valves assessed by signal processing of Doppler spectrograms. *Am J Cardiol.* 2000;85:611-7.
301. Bermejo J, Garcia-Fernandez MA, Antoranz JC, Moreno MM, Delcan JL. Stress Echocardiography in Aortic Stenosis: Insights into Valve Mechanics and Hemodynamics. *Echocardiography.* 1999;16:689-699.
302. Bermejo J, García-Fernández MA, Moreno M, Delcán JL. Can flow-dependent aortic stenosis be predicted from the analysis of valve kinetics during ejection? *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(supl A):514A. Resumen.
303. Bermejo J, García-Fernández MA, Moreno M, Pérez-David E, Rey JR. Mechanisms underlying flow-dependence of aortic valve area: analysis of valve opening kinetics by signal processing of Doppler recordings. *Circulation.* 1997;96(supl I):I-82. Resumen.
304. Bermejo J, Antoranz C, Burwash I, et al. Unsteady flow-dynamics in aortic valve stenosis: an in-vivo analysis of the transvalvular pressure difference-flow relation during ejection. *Circulation.* 2000;102, Suppl II:II-786. Resumen.
305. Bermejo J, Antoranz JC, Burwash IG, et al. In-vivo analysis of the instantaneous transvalvular-pressure difference-flow relation in aortic valve stenosis. Implications of unsteady fluid-dynamics for the clinical assessment of disease severity. *J Heart Valve Dis.* 2002; *en prensa*.
306. Bermejo J, García-Fernández MA, Feijoo J, Moreno M, Delcán JL. Echocardiographic predictors of clinical outcome in valvular aortic stenosis: a prospective long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 1998;19(Abs Suppl):121. Resumen.
307. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
308. Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1618-24.
309. Sakata K, Kashiro S, Hirata S, Yanagisawa A, Ishikawa K. Prognostic value of Doppler transmitral flow velocity patterns in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.*

- 1997;79:1165-9.
310. Popp R, Agatston A, Armstrong W, et al. Recommendations for training in performance and interpretation of stress echocardiography. Committee on physician training and education of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:95-99.
 311. Garcia Fernandez MA, Carreras F, Salvador A, Casadáliga J, Evangelista A. Normas para una correcta formación en ecocardiografía. Recomendaciones de la Sección de Registros Gráficos y Ecocardiografía de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50 (Supl 5):2-7.
 312. American Society of Echocardiography Committee on Standards SoQoT-DE. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:361-67.
 313. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1012-7.
 314. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95:2262-70.
 315. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;8:307-310.
 316. Allard L, Langlois YE, Durand LG, Roederer GO, Cloutier G. Effect of ensemble averaging on amplitude and feature variabilities of Doppler spectrograms recorded in the lower limb arteries. *Med Biol Eng Comput*. 1992;30:267-76.
 317. Cloutier G, Allard L, Guo Z, Durand LG. The effect of averaging cardiac Doppler spectrograms on the reduction of their amplitude variability. *Med Biol Eng Comput*. 1992;30:177-86.
 318. Burwash IG, Thomas DD, Sadahiro M, et al. Dependence of Gorlin formula and continuity equation valve areas on transvalvular volume flow rate in valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1994;89:827-35.
 319. Su-Fan Q, Brum JM, Kaye MP, Bove AA. A new technique for producing pure aortic stenosis in animals. *Am J Physiol*. 1984;246:H296-301.
 320. van Steenhoven AA, van Dongen MEH. Model studies of the closing behaviour of the aortic valve. *J Fluid Mech*. 1979;90:21-7.
 321. Lee CSF, Talbot L. A fluid-mechanical study of the closure of heart valves. *J Fluid Mech*. 1979;91:41-63.
 322. Carabello BA, Grossman W. Calculation of stenotic valve orifice area. En: Baim DS, ed. *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*. 4 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991:152-165.
 323. Clark C. Relation between pressure difference across the aortic valve and left ventricular outflow. *Cardiovasc Res*. 1978;12:276-87.
 324. Everitt B. *Cluster analysis*. 2 ed. New York: Halsted; 1980.

-
325. Tammemagi MC, Frank JW, Leblanc M, Artsob H, Streiner DL. Methodological issues in assessing reproducibility. A comparative study of various indices of reproducibility applied to repeat ELISA serologic tests for Lyme disease. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1123-32.
 326. Glanz SA, Slinker BK. Selecting the "best" regression model. En: Slinker BK, ed. *Primer of applied regression and analysis of variance.* New York: Mc Graw Hill; 1990:239-70.
 327. Harrell FE. *Predicting outcomes: applied survival analysis and logistic regression.* Charlottesville, Va: University of Virginia Press; 1997.
 328. Davison AC, Hinkley DV. *Bootstrap methods and their application.* Cambridge,U.K.: Cambridge University Press; 1997.
 329. Loughin TM, Koehler KJ. Bootstrapping regression parameters in multivariate survival analysis. *Lifetime Data Anal.* 1997;3:157-77.
 330. Katz S, Katz AS, Lowe N, Quijano RC. Neural net-bootstrap hybrid methods for prediction of complications in patients implanted with artificial heart valves. *J Heart Valve Dis.* 1994;3:49-52.
 331. Harrell FEJ, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med.* 1984;3:143-52.
 332. Campbell G. Advances in statistical methodology for the evaluation of diagnostic and laboratory tests. *Stat Med.* 1994;13:499-508.
 333. Eisenberg MJ. Accuracy and predictive values in clinical decision-making. *Cleve Clin J Med.* 1995;62:311-6.
 334. Linnet K. Assessing diagnostic tests by a strictly proper scoring rule. *Stat Med.* 1989;8:609-18.
 335. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and regression trees.* Pacific Grove, CA: Wadsworth & Brooks/Cole; 1984.
 336. Clark L, Pregibon D. Tree-based models. En: Hastie T, ed. *Statistical Models in S.* Pacific Grove: Wadsworth International; 1991.
 337. Harrell FE. Hmisc and Design S-Plus function library. In: Programs available from <http://hesweb1.med.virginia.edu/biostat/s/splus.html>; 2001.
 338. George H, Mansmann U. Survcart: S and C code for classification and regression trees with survival data. In: Programs available from StatLib (<http://lib.stat.cmu.edu/S/>); 1995.
 339. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Valvular heart disease. En: Tajik AJ, ed. *The echo manual:* Little and Brown; 1994:87-116.
 340. Lee SJ, Jonsson B, Bevegard S, Karlof I, Astrom H. Hemodynamic changes at rest and during exercise in patients with aortic stenosis of varying severity. *Am Heart J.* 1970;79:318-31.
 341. Bache RJ, Wang Y, Jorgensen CR. Hemodynamic effects of exercise in isolated valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1971;44:1003-13.
 342. Clyne CA, Arrighi JA, Maron BJ, et al. Systemic and left ventricular responses to exercise

- stress in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1991;68:1469-76.
343. Otto CM, Pearlman AS, Kraft CD, al. e. Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1160-7.
344. Movsowitz C, Kussmaul WG, Laskey WK. Left ventricular diastolic response to exercise in valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1996;77:275-80.
345. Bassand JP, Ducellier D, Lusson JR, et al. Adaptation of the left ventricular function parameters to dynamic exercise in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl E:87-92.
346. Anderson FL, Tsagaris TJ, Tikoff G, et al. Hemodynamic effects of exercise in patients with aortic stenosis. *Am J Med*. 1969;46:872-85.
347. Ettinger PO. Hemodynamic effects of exercise in isolated valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1972;45:1331-2.
348. Cannon SR, Richards KL, Crawford M. Hydraulic estimation of stenotic orifice area: a correction of the Gorlin formula. *Circulation*. 1985;71:1170-8.
349. Paulus WJ, Sys SU, Heyndrickx GR, Andries E. Orifice variability of the stenotic aortic valve: evaluation before and after balloon aortic valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1263-9.
350. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*. 1995;75:191-4.
351. Rask LP, Karp KH, Eriksson NP. Flow dependence of the aortic valve area in patients with aortic stenosis: assessment by application of the continuity equation. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:295-9.
352. Rask LP, Karp KH, Tein DE. Hemodynamic changes during dipyridamole stress in patients with aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 1994;3:510-5.
353. Tardif JC, Miller DS, Pandian NG, et al. Effects of variations in flow on aortic valve area in aortic stenosis based on in vivo planimetry of aortic valve area by multiplane transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 1995;76:193-8.
354. Tardif JC, Rodrigues AG, Hardy J-F, et al. Simultaneous determination of aortic valve area by the Gorlin formula and by transesophageal echocardiography under different transvalvular flow conditions. Evidence that anatomic aortic valve area does not change with variations in flow in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1296-302.
355. Gray PE, Perrino AC, Jr. Hemodynamic-induced changes in aortic valve area: implications for Doppler cardiac output determinations. *Anesth Analg*. 2001;92:584-9.
356. Voelker W, Hacksch R, Dittmann H, al. e. Validation of continuous-wave Doppler measurements of mitral valve gradients during exercise -a simultaneous Doppler-catheter study. *Eur Heart J*. 1989;10:737-46.
357. Roberts WC. Morphologic aspects of cardiac valve dysfunction. *Am Heart J*. 1992;123:1610-32.

-
358. Wagner S, Selzer A. Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. *Circulation*. 1982;65:709-12.
 359. Shively BK, Charlton GA, Crawford MH, Chaney RK. Flow dependence of valve area in aortic stenosis: relation to valve morphology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:654-60.
 360. Battle RW, Crumb S, Tischler MD. Hemodynamic characteristics of congenital aortic stenosis: A quantitative stress echocardiography study. *Am Heart J*. 2000;139:346-351.
 361. Blais C, Pibarot P, Dumesnil JG, et al. Comparison of valve resistance with effective orifice area regarding flow dependence. *Am J Cardiol*. 2001;88:45-52.
 362. Montarello JK, Perakis AC, Rosenthal E, et al. Normal and stenotic human aortic valve opening: in vitro assessment of orifice area changes with flow. *Eur Heart J*. 1990;11:484-91.
 363. van den Brink RB, Verheul HA, Visser CA, Koelemay MJ, Dunning AJ. Value of exercise Doppler echocardiography in patients with prosthetic or bioprosthetic cardiac valves. *Am J Cardiol*. 1992;69:367-72.
 364. Tatineni S, Barner HB, Pearson AC, et al. Rest and exercise evaluation of St. Jude Medical and Medtronic Hall prostheses. Influence of primary lesion, valvular type, valvular size, and left ventricular function. *Circulation*. 1989;80:116-23.
 365. Zabalgaitia M, Kopec K, Abochamh DA, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in the hemodynamic assessment of mechanical prostheses in the aortic valve position. *Am J Cardiol*. 1997;80:523-6.
 366. Zabalgaitia M, Kopec K, Oneschuk L, et al. Use of dobutamine stress echocardiography in assessing mechanical aortic prostheses: comparison with exercise echocardiography. *J Heart Valve Dis*. 1997;6:253-7.
 367. Eriksson MJ, Rosfors S, Brodin LA. Temporal variability of exercise Doppler echocardiography in patients with nonstented aortic bioprostheses. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:484-91.
 368. Eriksson MJ, Rosfors S, Radegran K, Brodin LA. Effects of exercise on Doppler-derived pressure difference, valve resistance, and effective orifice area in different aortic valve prostheses of similar size. *Am J Cardiol*. 1999;83:619-22, A10.
 369. Tsai CH, Lee TM, Wang CH, et al. Effects of dobutamine on aortic valve indexes in asymptomatic patients with bileaflet mechanical prostheses in the aortic valve position. *Am J Cardiol*. 1997;79:1546-9.
 370. Marcus RH, Heinrich RS, Bednarz J, et al. Assessment of small-diameter aortic mechanical prostheses: physiological relevance of the Doppler gradient, utility of flow augmentation, and limitations of orifice area estimation. *Circulation*. 1998;98:866-72.
 371. Izzat MB, Birdi I, Wilde P, Bryan AJ, Angelini GD. Evaluation of the hemodynamic performance of small CarboMedics aortic prostheses using dobutamine-stress Doppler echocardiography. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1048-52.
 372. Kadir I, Izzat MB, Birdi I, et al. Hemodynamics of St. Jude Medical prostheses in the small aortic root: in vivo studies using dobutamine Doppler echocardiography. *J Heart Valve Dis*. 1997;6:123-9.

373. Baumgartner H, Khan SS, DeRobertis M, Czer LS, Maurer G. Doppler assessment of prosthetic valve orifice area. An in vitro study. *Circulation*. 1992;85:2275-83.
374. Eriksson MJ, Brodin LA, Dellgren GN, Radegran K. Rest and exercise hemodynamics of an extended stentless aortic bioprosthesis. *J Heart Valve Dis*. 1997;6:653-60.
375. Ross J, Jr. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:811-26.
376. Gelsomino S, Morocutti G, Frassani R, et al. Early recovery of left ventricular function after stentless versus stented aortic valve replacement for pure aortic stenosis and severe cardiac dysfunction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;13:120-8.
377. Collinson J, Henein M, Flather M, Pepper JR, Gibson DG. Valve replacement for aortic stenosis in patients with poor left ventricular function: comparison of early changes with stented and stentless valves. *Circulation*. 1999;100:III1-5.
378. Rodriguez Bailon I, Azpitarte J, Prieto J, et al. Estenosis aórtica con disfuncion sistólica ventricular izquierda: una enfermedad grave pero con buen pronostico quirúrgico. *Rev Esp Cardiol*. 1989;42:631-7.
379. Seiler C, Jenni R. Severe aortic stenosis without left ventricular hypertrophy: prevalence, predictors, and short-term follow up after aortic valve replacement. *Heart*. 1996;76:250-5.
380. Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man. *Circulation*. 1979;59:679-88.
381. Green GR, Miller DC. Continuing dilemmas concerning aortic valve replacement in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *J Heart Valve Dis*. 1997;6:562-79.
382. Abraham MT, Grayburn PA. Clinical assessment of low gradient aortic stenosis. *ACC Current J Review*. 1998;77-79.
383. Robiolio PA, Rigolin VH, Hearne SE, et al. Left ventricular performance improves late after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1995;76:612-5.
384. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation*. 2000;101:1940-6.
385. Tesler UF, Tomasco B, Florilli R, Lupino R. Severe isolated aortic stenosis with advanced left ventricular dysfunction. Results of aortic valve replacement. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;793:437-8.
386. Blitz LR, Gorman M, Herrmann HC. Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients. *Am J Cardiol*. 1998;81:358-62.
387. Monin JL, Monchi M, Gest V, et al. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2101-7.
388. Smucker ML, Manning SB, Stuckey TD, al. e. Preoperative left ventricular wall stress, ejection fraction, and aortic valve gradient as prognostic indicators in aortic valve stenosis.

-
- Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;17:133-43.
389. Carabello BA, Green LH, Grossman W, et al. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation.* 1980;62:42-8.
 390. Brogan 3d WC, Grayburn PA, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1657-60.
 391. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. *Circulation.* 1997;95:2395-400.
 392. Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. *Circulation.* 1978;58:255-64.
 393. Powell DE, Tunick PA, Rosenzweig BP, et al. Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000;160:1337-41.
 394. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Nanna M. Prognosis of congestive heart failure in patients aged ≥ 62 years with unoperated severe valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1993;72:846-8.
 395. Schwammenthal E, Vered Z, Moshkowitz Y, et al. Dobutamine echocardiography in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: predicting outcome as a function of management strategy. *Chest.* 2001;119:1766-77.
 396. Greenberg BH, Massie BM. Beneficial effects of afterload reduction therapy in patients with congestive heart failure and moderate aortic stenosis. *Circulation.* 1980;61:1212-6.
 397. Awan NA, DeMaria AN, Miller RR, Amsterdam EA, Mason DT. Beneficial effects of nitroprusside administration on left ventricular dysfunction and myocardial ischemia in severe aortic stenosis. *Am Heart J.* 1981;101:386-94.
 398. Ikram H, Low CJ, Crozier IG, Shirlaw T. Hemodynamic effects of nitroprusside on valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1992;69:361-6.
 399. Pop C, Metz D, Tassan-Mangina S, et al. Apport de l'échocardiographie Doppler sous dobutamine dans le rétrécissement aortique serré avec dysfonction ventriculaire gauche. Comparaison aux données postopératoires. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1999;92:1487-93.
 400. Lin SS, Roger VL, Pascoe R, Seward JB, Pellikka PA. Dobutamine stress Doppler hemodynamics in patients with aortic stenosis: feasibility, safety, and surgical correlations. *Am Heart J.* 1998;136:1010-6.
 401. Chambers J. The effect of left ventricular function on the echocardiographic assessment of heart valve disease. *J Heart Valve Dis.* 1995;4 Suppl 2:S145-52; discussion S152-3.
 402. Schwammenthal E, Vered Z, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Feinberg MS. Stress echocardiography beyond coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1997;18 Suppl D:D130-7.
 403. Kern MJ, Puri S. Hemodynamic rounds series II: low-gradient aortic valve stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1998;43:201-5.

404. Otto CM. Aortic stenosis. Clinical evaluation and optimal timing of surgery. *Cardiol Clin.* 1998;16:353-73, vii.
405. Lester SJ, McElhinney DB, Miller JP, et al. Rate of change in aortic valve area during a cardiac cycle can predict the rate of hemodynamic progression of aortic stenosis. *Circulation.* 2000;101:1947-52.
406. Bellhouse B, Bellhouse F. Mechanism of closure of the aortic valve. *Nature.* 1968;217:86-7.
407. Bellhouse B, Bellhouse F. Fluid mechanics of model normal and stenosed aortic valves. *Circ Res.* 1969;25:693-704.
408. Bellhouse B, Reid K. Fluid mechanics of the aortic valve. *Br Heart J.* 1969;31:391.
409. Bellhouse BJ, Talbot L. The fluid mechanics of the aortic valve. *J Fluid Mech.* 1969;35:721-735.
410. Padula RT, Cowan GSM, Camishion RC. Photographic analysis of the active and passive components of cardiac valvular action. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1968;56:790-8.
411. Hung TK, Schuessler GB. An analysis of the hemodynamics of the opening of aortic valves. *J Biomech.* 1977;10:597-606.
412. Swanson M, Clark RE. Dimensions and geometric relationships of the human aortic valve as a function of pressure. *Circ Res.* 1974;35:871-82.
413. Swanson WM, Clark RE. Aortic valve leaflet motion during systole. Numerical-graphical determination. *Circ Res.* 1973;32:42-8.
414. Cochrane T. Simple model of circulatory system dynamics including heart valve mechanics. *J Biomed Eng.* 1991;13:335-40.
415. Thubrikar M, Piepgrass WC, Bosher LP, Nolan SP. The elastic modulus of canine aortic valve leaflets in vivo and in vitro. *Circ Res.* 1980;47:792-800.
416. Thubrikar M, Piepgrass WC, Deck JD, Nolan SP. Stresses of natural versus prosthetic aortic valve leaflets in vivo. *Ann Thorac Surg.* 1980;30:230-9.
417. van Steenhoven A, Veenstra P, Reneman R. The effect of some hemodynamic factors on the behaviour of the aortic valve. *J Biomech.* 1982;15:941-50.
418. Higashidate M, Tamiya K, Beppu T, Imai Y. Regulation of the aortic valve opening. In vivo dynamic measurement of aortic valve orifice area. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:496-503.
419. Dagum P, Green GR, Nistal FJ, et al. Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants. *Circulation.* 1999;100:II54-62.
420. van Renterghem RJ, van Steenhoven AA, Arts T, Reneman RS. Deformation of the dog aortic valve ring during the cardiac cycle. *Pflugers Arch.* 1988;412:647-53.
421. van Renterghem RJ, Arts T, van Steenhoven AA, Reneman RS. On-line measurement of aortic valve ring deformation during the cardiac cycle. *Am J Physiol.* 1988;254:H795-800.

-
422. van Steenhoven AA, van Duppen TJ, Cauwenberg JW, van Renterghem RJ. In vitro closing behaviour of Bjork-Shiley, St Jude and Hancock heart valve prostheses in relation to the in vivo recorded aortic valve closure. *J Biomech.* 1982;15:841-8.
 423. van Steenhoven AA, Verlaan CW, Veenstra PC, Reneman RS. In vivo cinematographic analysis of behavior of the aortic valve. *Am J Physiol.* 1981;240:H286-92.
 424. Thubrikar MJ, Heckman JL, Nolan SP. High speed cine-radiographic study of aortic valve leaflet motion. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:653-61.
 425. Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP. Comparison of the in vivo and in vitro mechanical properties of aortic valve leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92:29-36.
 426. Thubrikar M, Piepgrass WC, Shaner TW, Nolan SP. Design and dynamic variations of aortic valve leaflets in vivo. *Surg Forum.* 1979;30:241-3.
 427. Thubrikar M, Nolan SP, Bosher LP, Deck JD. The cyclic changes and structure of the base of the aortic valve. *Am Heart J.* 1980;99:217-24.
 428. Thubrikar M, Harry R, Nolan SP. Normal aortic valve function in dogs. *Am J Cardiol.* 1977;40:563-8.
 429. Thubrikar M, Bosher LP, Nolan SP. The mechanism of opening of the aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;77:863-70.
 430. Brewer R, Mentzer RM J, Deck J, et al. An in vivo study of the dimensional changes of the aortic valve leaflets during the cardiac cycle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;74:645-50.
 431. Sauren AA, Kuijpers W, van Steenhoven AA, Veldpaus FE. Aortic valve histology and its relation with mechanics-preliminary report. *J Biomech.* 1980;13:97-104.
 432. Mercer JL. The movements of the dog's aortic valve studied by high speed cineangiography. *Br J Radiol.* 1973;44:344-9.
 433. Stein PD. Roentgenographic method for measurement of the cross-sectional area of the aortic valve. *Am Heart J.* 1971;81:622-34.
 434. Stein PD, Munter WA. New functional concept of valvular mechanics in normal and diseased aortic valves. *Circulation.* 1971;44:101-8.
 435. Sutton JP, 3rd, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:419-27.
 436. Reul H, Talukder N. Heart valve mechanics. En: Patel DJ, ed. *Quantitative cardiovascular studies. Clinical and research applications of engineering principles.* Baltimore: University Park Press; 1979:527-564.
 437. Stein JH. Mechanisms of opening of aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79:473-474.
 438. Thubrikar M. Mechanisms of opening of aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79:474.
 439. Hernberg J, Weiss B, Keegan A. The ultrasonic recording of aortic valve motion. *Radiology.* 1970;94:361-368.

440. Laniado S, Yellin E, Terdiman R, Meytes I, Stadler J. Hemodynamic correlates of the normal aortic valve echogram. *Circulation*. 1976;54:729-737.
441. Weyman AE. *Principles and Practice of Echocardiography*. 2 ed: Lea and Febiger; 1994.
442. Darmon PL, Hillel Z, Mogtader A, Thys DM. A study of the human aortic valve orifice by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:668-74.
443. Leyh RG, Schmidtke C, Sievers HH, Yacoub MH. Opening and closing characteristics of the aortic valve after different types of valve-preserving surgery. *Circulation*. 1999;100:2153-60.
444. Lloyd TR. Variation in Doppler-derived stenotic aortic valve area during ejection. *Am Heart J*. 1992;124:529-32.
445. Badano L, Cassottano P, Bertoli D, et al. Changes in effective aortic valve area during ejection in adults with aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1996;78:1023-8.
446. Arsenault M, Masani N, Magni G, et al. Variation of anatomic valve area during ejection in patients with valvular aortic stenosis evaluated by two-dimensional echocardiographic planimetry: comparison with traditional Doppler data. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1931-7.
447. Brasch AV, Luo H, Khan SS, et al. Effect of harmonic imaging for planimetry on transthoracic echocardiography on visualization of the aortic valve. *Am J Cardiol*. 2001;88:1047-9.
448. Pohl M, Meyer R, Kuhnel R, Talukder NK, Wendt MO. Different types of aortic stenosis and simulation of their morphological-hydrodynamic interdependence--in vitro study with allografts and stenotic valve models. *Int J Artif Organs*. 2001;24:870-7.
449. Ensing G, Seward J, Darragh R, Caldwell R. Feasibility of generating hemodynamic pressure curves from noninvasive Doppler echocardiographic signals. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:434-42.
450. Miro J, Rivard F, Cartwright D, Lessard M, Fouron JC. Computerized measurement of Doppler flow velocity waveforms: validation of a new system. *J Am Soc Echocardiogr*. 1992;5:489-96.
451. Di Giulimaria C, Capponi M, D'Alessio T, Sacco R, Zanette E. Real-time system for robust spectral parameter estimation in Doppler signal analysis. *Med Biol Eng Comput*. 1990;28:54-9.
452. Allard L, Langlois YE, Durand LG, et al. Computer analysis and pattern recognition of Doppler blood flow spectra for disease classification in the lower limb arteries. *Ultrasound Med Biol*. 1991;17:211-23.
453. Guo Z, Durand LG, Allard L, et al. Cardiac Doppler blood-flow signal analysis. Part 2. Time/frequency representation based on autoregressive modelling. *Med Biol Eng Comput*. 1993;31:242-8.
454. Allard JR, O'Neill MJ, Jr., Hoffman JI. Valvar subcoronary aortic stenosis in dogs. *Am J Physiol*. 1979;236:H780-4.
455. Copeland JG, Maron BJ, Luka NL, Ferrans VJ, Michaelis LL. Experimental production of aortic valvular stenosis. Short-term and long-term studies in dogs. *J Thorac Cardiovasc*

-
- Surg.* 1974;67:371-9.
456. Takeda S, Rimington H, Chambers J. The relation between transaortic pressure difference and flow during dobutamine stress echocardiography in patients with aortic stenosis. *Heart.* 1999;82:11-14.
 457. Takeda S, Rimington H, Chambers J. Prediction of symptom-onset in aortic stenosis: a comparison of pressure drop/flow slope and haemodynamic measures at rest. *Int J Cardiol.* 2001;81:131-7.
 458. Wong M, Vijayaraghavan G, Bae JH, Shah PM. In vitro study of the pressure-velocity relation across stenotic orifices. *Am J Cardiol.* 1985;56:465-9.
 459. Dangas G, Gorlin R. Changing concepts in the determination of valvular stenosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;40:55-64.
 460. Gorlin R. Calculations of cardiac valve stenosis: restoring an old concept for advanced applications. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:920-2.
 461. Shaver JA, Salerni R, Reddy PS. Normal and abnormal heart sounds in cardiac diagnosis. Part I: Systolic sounds. *Curr Probl Cardiol.* 1985;10:1-68.
 462. Shaver JA. The second heart sound: hemodynamic determinants. *Acta Cardiol.* 1985;40:7-18.
 463. Curtiss EI, Matthews RG, Shaver JA. Mechanism of normal splitting of the second heart sound. *Circulation.* 1975;51:157-64.
 464. Shaver JA, Nadolny RA, O'Toole JD, et al. Sound pressure correlates of the second heart sound. An intracardiac sound study. *Circulation.* 1974;49:316-25.
 465. Whittaker AV, Shaver JA, Gray S, 3rd, Leonard JJ. Sound-pressure correlates of the aortic ejection sound. An intracardiac sound study. *Circulation.* 1969;39:475-86.
 466. Shaver JA. Clinical implications of the hangout interval. *Int J Cardiol.* 1984;5:391-8.
 467. Kligfield P, Okin P, Devereux RB, Goldberg H, Borer JS. Duration of ejection in aortic stenosis: effect of stroke volume and pressure gradient. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3:157-61.
 468. Rojo JL, Bermejo J, Burwash IG, Antoranz JC, Otto CM. The dirotic notch an not the ventricular-aortic pressure crossover accounts for the end of ejection in aortic valve stenosis. Implications for the invasive assessment of severity. *Circulation.* 2001;104 Suppl II:II- 361. Resumen.
 469. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation.* 1986;73:452-9.
 470. Hay AS, Wilson DJ, Tyberg JV, Faulkner MG. Stroke normalized pressure: a useful parameter for the analysis of left ventricular outflow obstruction. *Med Eng Phys.* 1996;18:609-14.
 471. Geibel A, Gornandt L, Kasper W, Bubenheimer P. Reproducibility of Doppler echocardiographic quantification of aortic and mitral valve stenoses: comparison between two echocardiography centers. *Am J Cardiol.* 1991;67:1013-21.

472. Frank S, Johnson A, Ross J, Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*. 1973;35:41-6.
473. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66:1105-10.
474. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A, Jue J. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest*. 1998;113:1109-14.
475. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC, Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J*. 1980;99:419-24.
476. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 1987;8:471-83.
477. Olesen KH, Warburg E. Isolated aortic stenosis – the late prognosis. *Acta Med Scand*. 1957;160:437-46.
478. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl E:57-64.
479. Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am J Cardiol*. 1996;78:97-101.
480. Bergon J, Adelman WH, Vazquez-Millan H. Aortic stenosis: clinical manifestations and course of the disease. *Arch Intern Med*. 1954;94.
481. Mitchell AM, Sackett CH, Hunzicker WJ. The clinical features of aortic stenosis. *Am Heart J*. 1954;48.
482. Takeda J, Warren R, D. H. Prognosis of aortic stenosis. *Arch Surg*. 1963;87:931-936.
483. Contratto AW, Levine SA. Aortic stenosis with special reference to angina pectoris and syncope. *Ann Intern Med*. 1937;10:1636-1653.
484. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, et al. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;61:123-30.
485. Kennedy KD, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Bailey KR. Natural history of moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:313-9.
486. Pierri H, Nussbacher A, Decourt LV, et al. Clinical predictors of prognosis in severe aortic stenosis in unoperated patients > or = 75 years of age. *Am J Cardiol*. 2000;86:801-4, A10.
487. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1018-20.
488. Munt BI, Otto CM. Utility of stress testing in valvular aortic stenosis. *Cardiology in Review*. 1997;5:55-62.
489. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramirez JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart*. 2001;86:381-6.
490. Almendral JM, Garcia-Andoain JM, Sanchez-Cascos A, de Rabago P. Treadmill stress

-
- testing in the evaluation of patients with valvular heart disease. Possible role in the assessment of functional capacity and severity of the lesion. *Cardiology*. 1982;69:42-51.
491. Chambers J. Exercise testing to guide surgery in aortic stenosis. *Heart*. 1999;82:7-8.
 492. Leung DY, Stewart WJ. Stress echocardiography in valvular heart disease. *Cardiology in Review*. 1997;5:5-13.
 493. Atwood JE, Kawanishi S, Myers J, Froelicher VF. Exercise testing in patients with aortic stenosis. *Chest*. 1988;93:1083-7.
 494. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999;341:142-7.
 495. Archer SL, Mike DK, Hetland MB, et al. Usefulness of mean aortic valve gradient and left ventricular diastolic filling pattern for distinguishing symptomatic from asymptomatic patients. *Am J Cardiol*. 1994;73:275-81.
 496. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*. 1996;335:1417-23.
 497. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343:611-7.
 498. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R. Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study. *Eur Heart J*. 1991;12:10-4.
 499. Cohen LS, Friedman WF, Braunwald E. Natural history of mild congenital aortic stenosis elucidated by serial hemodynamic studies. *Am J Cardiol*. 1972;30:1-5.
 500. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:305-10.
 501. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J*. 1996;132:408-17.
 502. Faggiano P, Gualeni A, Antonini-Canterin F, Rusconi C, Nicolosi G. Doppler echocardiographic assessment of hemodynamic progression of valvular aortic stenosis over time: comparison between aortic valve resistance and valve area. *G Ital Cardiol*. 1999;29:1131-6.
 503. Geibel A, Kasper W, Reifart N, Faber T, Just H. Clinical and Doppler echocardiographic follow-up after percutaneous balloon valvuloplasty for aortic valve stenosis. *Am J Cardiol*. 1991;67:616-21.
 504. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol*. 2001;87:1313-4.
 505. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients ≥ 60 years of age. *Am J Cardiol*. 2001;87:807-9, A9.
 506. Ng AS, Holmes DR, Jr., Smith HC, et al. Hemodynamic progression of adult valvular aortic stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1986;12:145-50.

507. Nitta M, Takamoto T, Taniguchi K. Progression of aortic stenosis in the elderly detected by noninvasive methods. *Bull Tokyo Med Dent Univ*. 1988;35:19-24.
508. O'Brien KE, O'Bryan CL, Saad R. Predictors of outcome in asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344:227-8; discussion 228-9.
509. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. *Br Heart J*. 1993;69:237-40.
510. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Luscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest*. 1993;103:1715-9.
511. Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation*. 2001;104:1927-32.
512. Roger VL, Tajik AJ. Progression of aortic stenosis in adults: new insights provided by Doppler echocardiography. *J Heart Valve Dis*. 1993;2:114-8.
513. Otto CM. The difficulties in assessing patients with moderate aortic stenosis. *Heart*. 1999;82:5-6.
514. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation*. 1993;87:IV 73-6.
515. Vanoverschelde JJ, Essamri B, Michel X, al. e. Hemodynamic and volume correlates of left ventricular diastolic relaxation and filling in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:813-21.
516. Lund O, Flo C, Jensen FT, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms. *Eur Heart J*. 1997;18:1977-87.
517. Hammermeister KE, Cantor AB, Burchfiel CM, Sethi GK, Hong DM. Clinical, haemodynamic and angiographic predictors of survival in unoperated patients with aortic stenosis. The VA Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl E:65-9.
518. Nylander E, Ekman I, Marklund T, et al. Severe aortic stenosis in elderly patients. *Br Heart J*. 1986;55:480-7.
519. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*. 1999;82:143-8.
520. O'Keefe JH, Jr., Vlietstra RE, Bailey KR, Holmes DR, Jr. Natural history of candidates for balloon aortic valvuloplasty. *Mayo Clin Proc*. 1987;62:986-91.
521. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1994;89:642-50.
522. Verheul HA, van den Brink RB, Bouma BJ, et al. Analysis of risk factors for excess mortality after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1280-6.

-
523. Logeais Y, Langanay T, Roussin R, et al. Surgery for aortic stenosis in elderly patients. A study of surgical risk and predictive factors. *Circulation*. 1994;90:2891-8.
524. Olsson M, Janfjall H, Orth-Gomer K, Unden A, Rosenqvist M. Quality of life in octogenarians after valve replacement due to aortic stenosis. A prospective comparison with younger patients. *Eur Heart J*. 1996;17:583-9.
525. Edmunds LH, Jr., Stephenson LW, Edie RN, Ratcliffe MB. Open-heart surgery in octogenarians. *N Engl J Med*. 1988;319:131-6.
526. Bessone LN, Pupello DF, Hiro SP, et al. Surgical management of aortic valve disease in the elderly: a longitudinal analysis. *Ann Thorac Surg*. 1988;46:264-9.
527. Tsai TP, Matloff JM, Gray RJ, et al. Cardiac surgery in the octogenarian. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;91:924-8.
528. Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation*. 2000;102:III70-4.
529. Sprigings DC, Forfar JC. How should we manage symptomatic aortic stenosis in the patient who is 80 or older? *Br Heart J*. 1995;74:481-4.
530. Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med*. 1987;6:411-23.
531. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Percutaneous aortic valve replacement: will we get there? *Heart*. 2001;86:705-6.
532. David TE. Aortic valve surgery: where we are and where we shall go. *J Heart Valve Dis*. 1999;8:495-8.
533. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation*. 1990;82:124-39.
534. Takeda S, Rimington H, Chambers J. How often do we operate too late in aortic stenosis? *J Heart Valve Dis*. 1998;7:428-30.
535. Munt B, Humphries KH, Gao M, Thompson CR. True versus reported waiting times for valvular aortic stenosis surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37 Suppl A:429A-430A. Resumen.
536. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;44:289-95.
537. Barlow JB, Jankelow D. Prospective study of asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 1998;97:1651-3.
538. Prendergast BD, Banning AP, Hall RJ. Valvular heart disease: recommendations for investigation and management. Summary of guidelines produced by a working group of the British Cardiac Society and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond*. 1996;30:309-15.
539. Azpitarte J, Alonso AM, Garcia Gallego F, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en valvulopatías. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1209-78.

540. Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2002;346:677-82.
541. Das P, Chambers J. Predictors of outcome in asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344:227; discussion 228-9.
542. Rahimtoola SH. "Prophylactic" valve replacement for mild aortic valve disease at time of surgery for other cardiovascular disease?...No. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2009-15.
543. Choudhary SK, Talwar S, Juneja R, Kumar AS. Fate of mild aortic valve disease after mitral valve intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:583-6.
544. Torsher LC, Shub C, Rettke SR, Brown DL. Risk of patients with severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 1998;81:448-52.
545. Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M, et al. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am J Cardiol*. 1995;76:928-32.
546. Satta J, Melkko J, Pollanen R, et al. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:96-101.
547. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:523-32.
548. O'Brien JR, Etherington MD, Brant J, Watkins J. Decreased platelet function in aortic valve stenosis: high shear platelet activation then inactivation. *Br Heart J*. 1995;74:641-4.
549. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation*. 1995;92:2163-8.
550. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1162-70.
551. Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1664-71.
552. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90:844-53.
553. Otto CM, O'Brien KD. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart*. 2001;85:601-2.
554. Levitt LC, Thubrikar MJ, Nolan SP. Patterns and pathogenesis of calcification in pathologic human aortic valves. *Curr Surg*. 1984;41:17-9.
555. Demer LL. Cholesterol in vascular and valvular calcification. *Circulation*. 2001;104:1881-3.
556. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001;104:2205-9.

-
557. SOLVD. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327:685-91.
558. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
559. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet.* 1983;1:1175-9.
560. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med.* 1993;328:914-21.
561. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343:1115-22.
562. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
563. Francis GS. ACE inhibition in cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2000;342:201-2.
564. Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, et al. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1443-9.
565. Shavelle DM, Eng KL, Probstfield JL, Otto CM, O'Brien KD. Angiotensin converting enzyme in human aortic valve lesions: production by macrophages and co-localization with low density lipoprotein. In: *Circulation*; 2000:II-760.
566. Routledge HC, Townend JN. ACE inhibition in aortic stenosis: dangerous medicine or golden opportunity? *J Hum Hypertens.* 2001;15:659-67.
567. Cox NL, Abdul-Hamid AR, Mulley GP. Why deny ACE inhibitors to patients with aortic stenosis? *Lancet.* 1998;352:111-2.
568. Cox NL, Abdul-Hamid AR, Mulley GP. Aortic stenosis and ACE inhibitors. *Lancet.* 1998;352:1392.
569. Grace AA, Brooks NH, Schofield PM. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in severe asymptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J.* 1991;12 (Suppl):129A. Resumen.
570. Otto CM. ACE inhibition in aortic stenosis: an intriguing hypothesis, not a proven therapy. *J Hum Hypertens.* 2001;15:655-7.
571. Poullis M. Aortic stenosis and ACE inhibitors. *Lancet.* 1998;352:821.
572. Rimington H, Takeda S, Chambers J. Aortic stenosis and ACE inhibitors. *Lancet.*

- 1998;352:820-1.
573. Su-Fan Q, Brum JM, Bove AA. Energy production, O₂ consumption, and blood flow reserve in experimental aortic valve disease. *Am J Physiol.* 1987;252:H243-51.
574. Meyer J, Krebs W, Hagemann K, et al. Computerized simultaneous pressure-volume analysis in aortic valve disease. *Eur Heart J.* 1980;1:171-81.
575. Awan N, Vismara LA, Miller RR, DeMaria AN, Mason DT. Effects of isometric exercise and increased arterial impedance on left ventricular function in severe aortic valvular stenosis. *Br Heart J.* 1977;39:651-6.
576. Ie E, Mook W, Shapiro AP. Systolic hypertension in critical aortic stenosis and the effect of valve replacement. *J Hum Hypertens.* 1996;10:65-7.
577. Chacko KA, Krishnaswami S, Cherian G, Sukumar IP, Abraham MT. Effect of sudden increase in aortic impedance on left ventricular pressures and assessment of severity of aortic stenosis. *Indian Heart J.* 1982;34:128-32.

“... Pero aunque tenga usted un interés en la materia [la anatomía], puede verse disuadido por la repugnancia natural, o, si esto no consituye un impedimento para usted, tal vez lo sea la hazaña de pasar las horas de la noche en la compañía de cadáveres descuartizados, horribles de contemplar. Y si esto no le disuade, tal vez carezca usted de la habilidad del dibujo, esencial para estas representaciones; e incluso si posee usted esta capacidad, puede que no se combine con el conocimiento de la perspectiva, e, incluso, aunque se combine, puede que carezca usted de los métodos de la demostración geométrica, o de los métodos para estimar las fuerzas y la potencia de los músculos; o tal vez se vea usted deseando paciencia por no ser diligente. Concerniente a estas virtudes, acerca de si todas ellas han estado o no presentes en mí, los ciento veinte folios que he compuesto dictarán su veredicto, sí o no. En estos no me he visto estorbado ni por la avaricia ni por la negligencia; sólo por el deseo de tiempo. Adios.”

LEONARDO DA VINCI. *(Despedida a sus pupilos).
Cuaderno de Notas, página 12579 Recto.*

